Nutzen und Risiken der Therapie des akuten Schlaganfalls mit niedermolekularem Dextran (Rheomacrodex®)

Susanne Holtz-Joas

Diss
München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534901_0031

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

Nutzen und Risiken der Therapie des akuten Schlaganfalls mit niedermolekularem Dextran (Rheomacrodex ®)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Susanne Holtz-Joas

aus
München

Jahr
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Schrader

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.07.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern in Dankbarkeit für Ihre Geduld und Hilfe mit der sie mir das Studium ermöglicht haben.

INHALT

1. Einleitung
1.1 Überblick verschiedener medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten der akuten zerebralen Ischämie
1.2 Geschichte des niedermolekularen Dextrans

2. Theoretische Grundlagen der Wirkungsmechanismen des niedermolekularen Dextrans
2.1 Chemische und biochemische Grundlagen
2.1.1 Zusammensetzung
2.1.2 Verstoffwechselung

2.2 Eigenschaften von Dextran 40 mit klinischer Bedeutung
2.2.1 Vermehrung des Plasmavolumens
2.2.2 Verbesserung der Durchblutung und antithrombotische Wirkung
2.2.2.1 Wirkung auf Erythrozytenaggregation und Blutkörpersenkungsgeschwindigkeit (BKS)
2.2.2.2 Einfluß auf die Viskosität
2.2.2.3 Einfluß auf die Thrombozyten und auf das plasmatische Gerinnungssystem

3. Experimentelle Untersuchungen zur zerebralen Wirksamkeit von Dextran 40
3.1 Besprechung der Tierversuche
3.1.1 Übertragbarkeit der tierexperimentellen Ergebnisse

3.2 Besprechnung der klinischen Versuche

4. Kontrollierte Untersuchungen zur zerebralen Wirksamkeit der Therapie mit niedermolekularem Dextran (Rheomacrodex®) beim akuten Schlaganfall

5. Der Einfluß der Viskosität auf die Hirndurchblutung

6. Einfluß des Therapiebeginns auf die klinischen Ergebnisse

7. Weitere Anwendungsbereiche von Dextran 40
7.1 Volumenssubstitution
7.2 Thrombolieprophylaxe
7.3 Herzinfarkt
7.4 Periphere Durchblutungsstörungen
7.5 Hämodilution im extracorporalen Kreislauf

8. Nebenwirkungen des Dextran 40 und deren mögliche Prophylaxe
8.1 Die Dextran-induzierte-anaphylactoide-Reaktion (DIAR)
8.1.1 Inzidenz
8.1.2 Symptomatik
8.1.3 Pathomechanismen
8.1.4 Allgemeine Prophylaxe
8.1.5 Haptenhemmung

8.2 Nierenfunktionsstörung
8.3 Kreislaufüberlastung
8.4 Hämostasestörungen
8.5 Einfluß auf Laborbefunde

9. Kontraindikationen

10. Diskussion der besprochenen experimentellen und klinischen Untersuchungen zur zerebralen Wirksamkeit von Dextran 40

11. Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

1. EINLEITUNG

Die therapeutischen Möglichkeiten bei Patienten mit akutem Schlaganfall sind nach wie vor unbefriedigend. Für die Mehrzahl der Medikamente zur Förderung der zerebralen Durchblutung und des Gehirnstoffwechsels fehlen bislang zuverlässige klinische Untersuchungen sowie einwandfreie statistische Berechnungen. Die Therapie mit Vasodilatantien erwies sich nicht als wirksam und wird aufgrund pathophysiologischer Überlegungen nicht mehr angewandt. Die antiödematös wirkenden Substanzen sind ebenfalls sehr umstritten. Seit Mitte der sechziger Jahre sind niedermolekulare Dextrane (bekannt als Rheomacrodex ®) in der Therapie des akuten ischämischen Insultes im deutschen Sprachraum weit verbreitet.Zahlreiche theoretische Überlegungen, in vitro und in vivo Untersuchungen sprechen für eine Wirksamkeit bei zerebrovaskulären Geschehen. Der klinische Erfolg allein beweist jedoch die Wirksamkeit einer Therapie. Die klinischen Untersuchungen zu dieser Frage sind widersprüchlich und bislang nicht sehr vielversprechend.

Die niedermolekularen Dextrane wurden zunächst für "relativ ungefährlich" gehalten. In den Jahren vor Einführung der prophylaktischen Gabe von Promit ®, einem Hapten-Hemmer (siehe 8.1.5.), der den schweren anaphylaktoiden Dextran-Infusionszwischenfällen vorbeugen soll, häuften sich die Meldungen über diese schwere teils tödliche Nebenwirkung.

In einer 1977 von Ring und Messmer (104) publizierten Übersicht werden 23 Mitteilungen zitiert, in denen ausdrücklich Dextran 40 (verschiedener Hersteller) zu anaphylaktischen Nebenwirkungen geführt hat. Wenngleich die Häufigkeit der Dextran 40 bezogenen Nebenreaktionen mit 0,07% (2) relativ gering erscheint, muß befürchtet werden, daß in erster Linie methodische Aspekte diese gegenüber dem Dextran 60 um eine Zehnerpotenz geringere Nebenwirkungsinzidenz erklären. Eine prospektive Studie für Dextran 40 liegt derzeit noch nicht

vor. Nicht zuletzt die Beobachtung von anaphylaktischen Reaktionen des Schweregrades II (2 Patienten) und III (1 Patient) gemäß der Einteilung nach Messmer (104) veranlaßte uns zu einer Analyse der vorliegenden Literatur bezüglich der klinischen Wirksamkeit von Rheomacrodex beim zerebrovaskulären Insult.
Auch die Erörterung der Frage nach erhöhter Blutungsneigung nach Rheomacrodex-Gabe, sowie die Beeinflußung der Nierenfunktion sind wichtige Bestandteile der Nutzen/Risiken-Diskussion.
Hierzu ist es unerläßlich, die theoretischen Grundkenntnisse der Wirkung von Dextran 40 zu besprechen und die experimentellen Arbeiten, die sich mit den biochemischen und physiologischen Wirkungen dieser Substanz befassen, zu erörtern. Die vorhandenen klinischen Untersuchungen werden diskutiert und die Erkenntnisse über die Nebenwirkungen und deren prophylaktische Möglichkeiten aufgeführt. Weitere Anwendungsgebiete von Dextran 40 sind erwähnt.

1.1 ÜBERBLICK VERSCHIEDENER MEDIKAMENTÖSER BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN DER AKUTEN ZEREBRALEN ISCHÄMIE

Die geringfügigen Erfolge, die bislang in der medikamentösen Therapie des akuten zerebralen Insultes erreicht werden, sind auf die meist irreparablen morphologischen Schäden im Nervengewebe zurückzuführen, die aufgrund der Ischämien entstehen.
Eine Stunden bis Tage nach dem akuten Ereignis einsetzende, kausale Therapie kann die Folgen meist nicht mehr beheben. Die Frage des Therapiebeginns wird später in der Arbeit besprochen.

Es gibt im wesentlichen zwei Therapieansätze:

1. Verbesserung der Toleranz von Nervenzellen gegenüber Ischämie, wodurch das Nervengewebe niedrigere Durchblutungswerte und längere Ischämiezeiten überstehen kann, ohne daß irreversible Schäden auftreten.
2. Verbesserung der Durchblutung, wodurch diese innerhalb der tolerierten Zeit über die Schwelle der Strukturerhaltung gehoben wird und später auch die zur Funktion notwendige Versorgung gewährleistet.

Zur Verbesserung der Ischämietoleranz der Nervenzellen versuchte man, durch Unterkühlung den Sauerstoffverbrauch des Gehirns zu vermindern. Die Ergebnisse zeigten höhere Todesraten bei Tieren und Menschen mit zerebralem Insult nach einer Hypothermiebehandlung als bei Kontrollgruppen (121).
Da bekanntlich die Barbituratnarkose ebenfalls den O_2-Verbrauch des Gehirns vermindert, versuchten Safar et al. (109), sich diese Tatsache in der Behandlung des Schlaganfalls zu Nutzen zu machen. Einige experimentelle Untersuchungen waren erfolgversprechend, insofern als sie eine Verbesserung der neurologischen Ausfälle und verkleinerte Infarkte zeigten. Die klinische Erprobung war jedoch nicht erfolgreich (105).
Es gibt zahlreiche therapeutische Ansätze zur Verbesserung der Hirndurchblutung.

- Auf die Möglichkeit der Viskositätsverminderung durch Hämoditution mit niedermolekularem Dextran wird in dieser Arbeit ausführlich eingegangen.

- Eine weitere Möglichkeit bieten die Antikoagulantien. Diese Behandlung ist jedoch äußerst umstritten (30). In einigen Zentren der USA gilt sie als Standardtherapie. Es werden über 72 Stunden Heparin gegeben, anschließend Cumarinderivate über mindestens 2 Monate. Thrombozytenaggregationshemmer werden bisher hauptsächlich als Prophylaxe bei TIA´s (transitorisch ischämischen

Attacken) eingesetzt. Über die Wirksamkeit beim akuten Schlaganfall laufen derzeit zahlreiche Untersuchungen.

Der Einsatz von Vasodilatantien war und ist weit verbreitet. Eine Aufstellung der Untersuchungen bezüglich der Wirksamkeit von Gottstein (46) ergab für keine der verwendeten Substanzen, wie Theophyllin, Nikotinsäurepräparate, Hydergin, Raubasin, Benzyclan, Papaverin, Naftidrofuryl eine positive Wirkung. Im Gegenteil führten einige dieser Substanzen zu einer Durchblutungsverminderung.

Die Behandlung des Hirnödems steht mit im Vordergrund der Therapie, da ein großer Teil der Todesfälle während der ersten Wochen nach Hirninfarkt auf die meist durch Ödem bedingte Einklemmung zurückzuführen ist. Hier besteht die Möglichkeit hyperosmolare Lösungen oder Corticosteroide einzusetzen. Die Gabe von 10-20%igen Mannit- oder Sorbitlösungen führt zu einer Abnahme des Hirndruckes und als Folge zu einer Zunahme der globalen Hirndurchblutung. Eine vorübergehende Besserung der klinischen Symptomatik wurde beobachtet. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Senkung der Letalität (46). Vergleichbare Ergebnisse ergaben Untersuchungen mit Glycerol (50). Der Einsatz von Dexamethason hat sich weder tierexperimentell noch in der Klinik bewährt (46).

Die Hebung des Perfusionsdruckes durch Erhöhung des systemischen Blutdruckes kann, bei Berücksichtigung der Kontraindikationen den Verlauf eines Schlaganfalles günstig beeinflussen (136). Dieser Effekt hält jedoch nur über den Zeitraum der gestörten Autoregulation der Hirngefäße, d.h. einige Tage nach Insult an. Zu berücksichtigen ist bei dieser Behandlung, daß die meisten Patienten mit Schlaganfall hyperton sind, und daß eine induzierte Hypertonie zur Zunahme des Hirnödems führen kann. Bei Patienten mit Hypotonie ist eine Anhebung des systemischen Blutdruckes stets indiziert (66). Bei herzinsuffizienten Patienten mit zerebralem Insult kann die Durchblutung durch Einsatz von Herzglykosi-

den verbessert werden (94).
Im Vordergrund stehen zu allererst die allgemein internistischen Maßnahmen. Hierzu gehören die Aufrechterhaltung der Atemfunktion, die ständige Kreislaufüberwachung, der Wasser- und Elektrolytausgleich. Bei den häufig vorhandenen Hypertonien ist eine langsame Blutdrucksenkung geboten. Bei Hypertonikern sollte ein Wert von 160 mm Hg (syst.) nicht unterschritten werden. Bei Normotonikern und Hypotonikern soll ein Mitteldruck von 120/80 mm Hg erreicht werden (111). Die tiefen Beinvenenthrombosen stellen eine lebensbedrohliche Komplikation dar, welche bei 33-52% aller Insultpatienten beobachtet werden. Physikalische Maßnahmen, sowie "low-dose Heparin" (3000-5000 IE s.c.) konnten die Rate von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien verringern, ohne daß hierdurch die Blutungskomplikationen zunahmen (134). Die physikalische Therapie steht von Anfang an im Vordergrund, da nur mit einer frühen Rehabilitationsbehandlung eine Reintegration des Patienten möglich wird.

1.2 GESCHICHTE DES NIEDERMOLEKULAREN DEXTRANS

Dextrane sind seit ca. 35 Jahren in medizinischer Anwendung. 1942 entdeckte Ingelmann (54) die Fähigkeit des Bakteriums Leukonostoc mesenteroides, aus einem Rohrzucker-Agar eine kolloidale Suspension von Dextran zu polymerisieren. Kurz darauf entwickelten Ingelmann und Grönwall (54) niedermolekulare Dextranlösungen. 1944 berichtete erstmals Thorsen (130) über die Anwendung bei Patienten als Volumenersatzmittel. 1968 führten Gottstein et al. (45) die Hämodilution bzw. die Beeinflussung der Fließeigenschaften des Blutes mit niedermolekularen Dextranen in der Behandlung des Schlaganfalls ein, nachdem sie einen hirndurchblutungsfördernden Effekt von Rheomacrodex bei Patienten mit und ohne Schlaganfall nachgewiesen hatten (63).

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN DER WIRKUNGSMECHANISMEN DES NIEDERMOLEKULAREN DEXTRANS

2.1 CHEMISCHE UND BIOCHEMISCHE GRUNDLAGEN

2.1.1 ZUSAMMENSETZUNG

Dextran 40 (Rheomacrodex) besteht aus einer polymerisierten Glukose, die zu 90% mit 1,6-Glukosiden verbunden ist. Es gibt große Variationen sowohl in der Kettenlänge als auch in der Zahl der Seitenketten, was die physikalisch-chemischen Eigenschaften weitgehend verändert. Man versucht in der Herstellung die Zahl der Seitenketten so weit wie möglich zu reduzieren, da diese vermutlich für einen Teil der Überempfindlichkeitsreaktionen verantwortlich sind (28). Das durchschnittliche Molekulargewicht beträgt 40 000, bzw. 80% ist leichter als 50 000. Dextran 40 existiert als 10%ige Lösung in physiologischem Kochsalz oder 5%ig als Dextroselösung.

2.1.2 VERSTOFFWECHSELUNG

Die Ausscheidung erfolgt zu 2/3 über die Niere, 1/3 erscheint als CO_2 in der Expiration. Dextranmoleküle mit einem Molekulargewicht unter 50 000 werden in der Niere filtriert und zum geringen Teil reabsorbiert. Ca. 55% werden in den ersten 4 Stunden ausgeschieden und 60-70% innerhalb von 12 Stunden. Aus der schnellen Elimination folgen zwei Konsequenzen: die Dextrankonzentration im Urin ist kurz nach Einnahme sehr hoch (bis 42g/100ml) (7). Außerdem ändert sich die Zusammensetzung des zurückbleibenden Dextrans zunehmend, da es mit Molekülen angereichert wird, deren Molekulargewicht größer als 50 000 ist. Offensichtlich führt eine eingeschränkte Nierenfunktion zu einer Anreicherung dieser Substanz. Da die Dextranzusammensetzung ständig wechselt, ist es kaum möglich, die üblichen pharmakokinetischen Maß-

stäbe anzulegen, da z.B. die Partikel mit unterschiedlichem Molekulargewicht ganz unterschiedliche Halbwertszeiten haben. Moleküle mit einem MG von 14 000 bis 18 000 haben eine HWZ von ca. 15 Min. solche mit einem MG von 44 000 bis 55 000 eine HWZ von 7,5 Std. und diejenigen mit einem MG größer als 55 000 eine HWZ von mehreren Tagen (4). Aufgrund dieser Tatsache besteht stets die Gefahr der Akkumulation, wenn Dextran über mehrere Tage hinweg gegeben wird: Ca. 20% der Vortagsdosis bleibt im Körper.

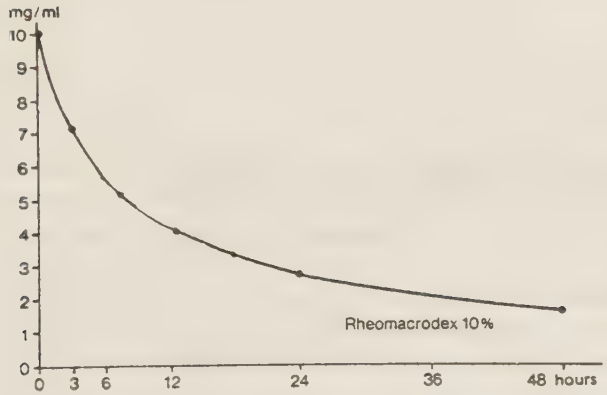

Abb. 1 Dextran-Konzentration im Serum nach Infusion von 500 ml Dextran 40 (10%)(nach Grönwall 1969).

Neben der renalen Ausscheidung gelangt ein Teil des Dextrans in den extravasalen Raum und wird über das Lymphsystem in die Blutbahn zurückgegeben. Ein kleiner Teil wird gastrointestinal ausgeschieden. Der überwiegende Teil der hochmolekularen Partikel wird vom RES sequestiert und allmählich zu CO_2 und Wasser metabolisiert (5).

2.2 EIGENSCHAFTEN VON DEXTRAN 40 MIT KLINISCHER BEDEUTUNG

2.2.1 VERMEHRUNG DES PLASMAVOLUMENS

Die Dextrane wurden als Volumenexpander in die Klinik eingeführt. Die wohl bedeutendste Eigenschaft des Dextrans ist dessen kolloidosmotische Wirkung. Sie ist abhängig von dem kolloidosmotischen Druck des Dextrans und dessen Wasserbindevermögen.

Der kolloidosmotische Druck von Rheomacrodex (10%ige Lösung) beträgt ca. 2300 mmH_2O, d.h. er ist beträchtlich höher als der des normalen Plasmas.

Das Wasserbindevermögen, d.h. das Maß für die Flüssigkeitsretention im intravasalen Raum beträgt für Dextran 40 ca. 29.2. ml/g (im Vergleich: der Wert für Albumin liegt zwischen 17 und 18,9 ml/g) (59). 1 g Dextran hält 20-25 ml Wasser zurück, d.h. eine 10% Rheomacrodex ® Infusion von 500 ml enthält 50g Dextran und würde somit 1000-1250 ml Wasser zurückhalten.

Die intravasale Volumenwirkung wird von der Molekularstruktur, dem mittleren Molekulargewicht, der Molekulargewichtsverteilung, der Konzentration sowie der Eliminationsgeschwindigkeit aus der Blutbahn beeinflußt. Mit zunehmendem Molekulargewicht nimmt der kolloidosmotische Druck und die Wasserbindungskapazität ab.

Die Volumenvermehrung steht auch im Verhältnis zur Membranpermeabilität des Glomerulums. Dextranmoleküle mit einem Molekulargewicht unter 50 000 passieren die Membran und

werden ausgeschieden. Bedingt durch die Partikel mit niedrigem MG erfolgt eine osmotische Diurese, welche die Plasmavolumenvermehrung limitiert (4).

Im Rahmen der Schockbehandlung ist Dextran 40 im Hinblick auf die Perfusionszunahme im Mikrozirkulationsbereich von Vorteil, weil es aufgrund seiner leicht hyperonkotischen Wirkung initial die im Volumenmangelschock auftretende Hämokonzentration im Kapillarbereich beseitigt. Der Volumeneffekt beträgt für die 10%ige Dextran 40 - Lösung etwa das 1 1/2fache der zugeführten Infusionsmenge. Es ist deshalb ein echter Plasmaexpander (59).

Eine charakteristische Veränderung im Schock ist die gesteigerte Viskosität. Eine Volumensubstitution muß neben der intravasalen Volumenwirkung eine Verbesserung der Mikrozirkulation durch Viskositätsabnahme bewirken.

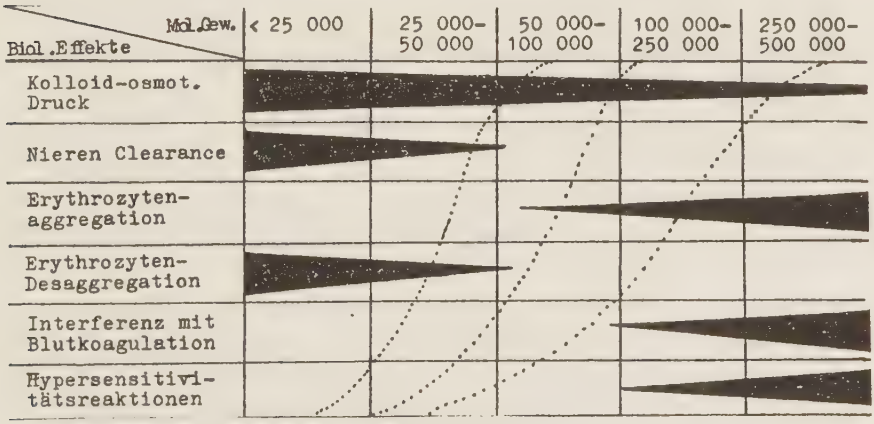

Abb.2 Schematische Darstellung der Beziehung zwischen dem MG des Dextrans und einigen biologischen Effekten (nach Grönwall 1969)

2.2.2 VERBESSERUNG DER DURCHBLUTUNG UND ANTITHROMBOTISCHE WIRKUNG

Die Durchblutung wird durch folgende Eigenschaften von Dextran 40 beeinflußt:

- Wirkung auf die Erythrozytenaggregation
- Einfluß auf die Blutkörpersenkungsgeschwindigkeit (BKS)
- Einfluß auf die Viskosität
- Wirkung auf die Thrombozyten und einige plasmatische Gerinnungsfaktoren

2.2.2.1 WIRKUNG AUF ERYTHROZYTENAGGREGATION UND BLUTKÖRPERSENKUNGSGESCHWINDIGKEIT (BKS)

Intravasale Aggregatbildung, auch Geldrollenbildung oder "Sludge-Phänomen" genannt, findet sich stets im Blut unter Stillstandsbedingungen. Während unter unveränderten hämodynamischen Bedingungen die elektrostatischen Anziehungskräfte zwischen den Erythrozyten schwächer sind als die hydrodynamischen Kräfte im strömenden Blut, und Gerinnsel somit rasch aufgelöst werden, herrschen unter pathologischen Verhältnissen andere Bedingungen.

Brooks und Seaman (19) und Jan und Chien (73) untersuchten diese Phänomene und fanden, daß einige pathologische Zustände die Anziehungskraft der Erythrozyten erhöhen,die hydrodynamischen Kräfte infolge der verlangsamten Blutströmung erniedrigen, und daß Dextran 40 diesem Geschehen entgegenwirken kann und so die "Sludge-Bildung" verhindert.

Außerdem bewirkt Dextran 40 eine Veränderung der physikochemischen Eigenschaften der Blutzellen, der Gefäßintima und der Plasmaeiweißkörper. Bei ausreichender Konzentration erhalten diese Strukturen einen monomolekularen Dextranüberzug, "coating-effect" (19), der neben anderen Faktoren zu einer Viskositätsabnahme führt.

Der desaggregierende Effekt von niedermolekularem Dextran wurde von Gelin und Ingelmann 1961 (41), Dintenfass 1962 (30), Thorsen und Hint 1950 (130) und Engeset (34)mit in

vitro und in vivo-Versuchen gezeigt.
Thorsen und Hint (150) untersuchten den Einfluß verschiedener Kolloide auf die Aggregationstendenz der Blutzellen, die Sedimentationsrate und auf das "Sludge-Phänomen". Sie fanden, daß die Senkungsreaktion (BKS) meist eine signifikante Aussage über die Aggregationstendenz der Erythrozyten in vivo zuläßt. Die Untersuchung von Zahler (139) zeigt, daß Dextran 40 in niedrigen Konzentrationen kaum Einfluß auf die BKS hat, während oberhalb 4,2% eine starke Verminderung der BKS zu beobachten ist. Mikrophotographien von Blutsen - kungsproben zeigten, daß bei Rheomacrodex mit steigender Konzentration eine Abnahme und schließlich ein völliges Verschwinden der Geldrollen festzustellen war.
Auf Grund der Arbeiten von Swank (125) und Gelin (42) ist zu berücksichtigen, daß beim Phänomen der Gerinnselbildung ("Sludge") eine Reihe von Mechanismen das Geschehen mitbestimmen, welche mit der Blutsenkungsgeschwindigkeit nicht oder nur marginal erfaßt werden, wie die Fibrinbildung und die Plättchenaggregation. Die Aggregationstendenz der Erythrozyten ist abhängig vom Molekuargewicht (MG) des Dextrans (siehe Abb. (2)). Während Dextran mit einem MG über 100 000 die Vorphase der Gerinnung aktiviert und eine Hyperkoagulabilität herbeiführt (68), verursacht Dextran mit einem durchschnittlichen MG von 40 000 sowohl bei Menschen wie bei Versuchstieren Veränderungen der Hämostase im Sinne einer verminderten Thromboseneigung.
Grönwall (53) schreibt, daß bei Dextranlösungen mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 50 000 die Blutkörpersenkungsgeschwindigkeit gleich der des normalen Vergleichplasmas ist. Ab einem Molekulargewicht von 60 000 beobachtete er eine BKS-Beschleunigung. Er postuliert, daß aufgrund der unterschiedlichen Verteilung nach Macrodex (MG von durchschnittlich 60 000) sehr wohl BKS-Beschleunigungen auftreten können, nicht jedoch nach Rheomacrodex.
Sieht man jedoch die Arbeit von Data (28), die sich mit der

Elimination und Verteilung von Dextran 40 ausführlich beschäftigt, so ergeben sich folgende Überlegungen: Dextranmoleküle von einem Molekulargewicht unter 50 000 werden über die Niere ausgeschieden. Ca 55% der gegebenen Dosis verläßt den Körper während der ersten 4 Stunden, 60%-70% innerhalb 12 Stunden (4). Die rasche Elimination der niedermolekularen Anteile hat zwei wichtige Konsequenzen:
Zum einen findet man kurz nach Infusion eine sehr hohe Konzentration (bis zu 42g/100ml Urin), was bezüglich der verbleibenden Dextranmoleküle bedeutet, daß sich ihre Zusammensetzung kontinuierlich ändert und die Verteilungsrichtung höher-molekularer Teile zunimmt. Das durchschnittliche Molekulargewicht nach 24 Stunden beträgt 80 000. Wie schon erwähnt, verbleiben aufgrund der längeren Halbwertszeit der höher-molekuaren Anteile ca. 20% der Vortagsdosis im Körper, d.h. akkumulieren.
Diese Überlegung hat zur Folge, daß die BKS-Abnahme lediglich während der ersten Stunden eine Rolle spielen kann, während nach maximal 12 Stunden theoretisch eine gegenläufige Tendenz einsetzen müßte, d.h. nach den Erkenntnissen von Zahler und Grönwall eine BKS-Beschleunigung.

Es gibt eine Untersuchung von Böhme (19), welche die rheologischen Veränderungen nach Dextran 40 Gabe an internistischen, d.h. Patienten mit koronaren, zerebralen oder peripheren arteriosklerotischen Erkrankungen prüft und zu anderen Ergebnissen als die vorher genannten Autoren kommt. Böhme schreibt, daß der Großteil der Arbeiten über rheologische Einflüsse niedermolekularer Dextrane an chirurgisch traumatisierten Patienten oder vorher traumatisierten Tieren vorgenommen wurde, d.h. daß der Faktor der arteriosklerotisch bedingten hämostatischen Veränderungen, die für das apoplektische Geschehen hauptausschlaggebend sind, hier gar nicht berücksichtigt werden.

Der Autor ging methodisch folgendermaßen vor:
In der ersten Versuchsgruppe beobachtete man

- das Gerinnsel-Verhalten in den Bulbärkonjunktiven,
- die Blutkörpersenkunsgeschwindigkeit,
- den Hämatokrit

vor und nach Infusion einer 500 ml niedermolekularen Dextranlösung bei 25 Patienten mit obengenannten internistischen Erkrankungen.
In der zweiten Versuchsreihe galten obige Kriterien. Es wurden hier niedermolekulare Dextrane unterschiedlicher Hersteller in Doppel-Placebo Versuchen bei denselben Patienten verglichen.
In der dritten Versuchsreihe untersuchte der Autor die Kriterien bei Patienten mit chirurgischen Traumen. Die Messungen erfolgten prä-operativ sowie am 2. postoperativen Tag; vor und nach Dextran 40 - Gabe.
Es zeigten sich folgende Ergebnisse:

- In der 1. Gruppe bestehend aus 25 Patienten konnten die Gerinnsel der Bulbärkonjunktiven in keinem Fall aufgelöst werden.

Tab.1 zeigt, daß während der Hämatokrit in allen Fällen abnahm, die BKS in der 1. Stunde bei 72% der Fälle, in der 2. Stunde bei 92% zunahm.

BKS	1 Stunde	2 Stunden	HKT	
Zunahme	18 (72%)	23 (92%)	Abnahme	25 (100%)
Abnahme	4 (16%)	1	Mittelwert der Abnahme	6,08%
Keine Veränderung	3 (12%)	1		

Tab.1 BKS- u. HKT Verhalten nach Gabe von 500 ml niedermolekularen Dextran, (n=25)(nach Böhme(13))

Diese Ergebnisse bezüglich der BKS-Erhöhung stehen im Widerspruch zu denen anderer Autoren, die durchwegs eine BKS-Abnahme beschreiben und dies als Ausdruck der desaggregierenden Wirkung der niedermolekularen-Dextran Infusion werten.
Aus diesem Grund fand ein Vergleich zwischen 3 verschiedenen Dextranen mit durchschnittlichem Molekulargewicht von 40 000 im oben genannten setting statt.
(Dextran 40, Sofia, Bulgaria; Infakoll M 40, DDR; Rheomacrodex, Pharmacia AB, Uppsala, Sweden).
Eine Zunahme der BKS wurde in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle beobachtet.
Der Hämatokrit nahm in unterschiedlichem Maße, jedoch bei allen Herstellern ab.
Man muß in Betracht ziehen, daß eine Hämatokritabnahme als Folge der Plasmavolumenvermehrung nicht ohne Einfluß auf die BKS bleibt.
Böhme untersuchte zusätzlich die BKS Veränderungen nach Infusion in Relation zu unterschiedlichen HKT-Werten an 54 sogenannten internistischen Patienten. Er fand eine BKS-Erhöhung bei niedrigen (33-38%) und hohen (48-55%) Hämatokritwerten. Eine BKS-Abnahme beobachtete er bei HKT-Werten zwischen 39 und 47%. Er beobachtete in allen Fällen eine Hämatokritabnahme nach Gabe von niedermolekularem Dextran, so daß eine Viskositätsabnahme und eine Verbesserung der Mikrozirkulation trotz Zunahme der BKS erwartet werden kann.

An 15 Patienten nach chirurgischen Traumen untersuchte Böhme dieselben Kriterien. Die Ergebnisse bezüglich der Gerinnselverhalten stimmen mit denen Gelins (40) überein. Die intra- und postoperativen bulbärkonjunktivalen Gerinnsel konnten durch Infusion von LMWD aufgelöst werden. Bei allen Patienten fand Böhme aber ebenfalls eine BKS-Erhöhung.

In einer Mitteilung der Firma Knoll (Hersteller von Rheomacrodex ®0) heißt es, daß 10% Rheomacrodex verabreicht in relativ hohen Dosen (hier wird von einem Patienten berichtet, der nach schwerem Kreislaufkollaps 1500 ml Rheo. erhielt) zu einer BKS-Erhöhung führen kann. Durch den protrahierten Abbau der molekularen Teile, deren Molekulargewicht größer als 50 000 ist, kann es zu einer Anreicherung höher-molekularer Anteile kommen, deren zunehmender aggregierender Effekt auf die Erythrozyten durch eine BKS-Beschleunigung zum Ausdruck kommt. Auch Gottstein (46-52) weist verschiedentlich auf eine temporäre BKS-Erhöhung als Folge des Dextranblutspiegels während der Therapie hin. Möglicherweise sind pathophysiologische Ausgangssituation bzw. die aggregationsfördernden Ursachen für die "anti-Sludge" Wirkung von Bedeutung. Ferner deutet die Untersuchung von Böhme darauf hin, daß eine BKS-Erhöhung nicht unbedingt auf "Geldrollenbildung" im Mikrozirkulationsbereich hindeutet. Die Aggregationstendenz der Erythrozyten bei traumatisierten Patienten ist möglicherweise in der Thrombokinasefreisetzung begründet. Dieses Phänomen ist durch Dextran 40 beeinflußbar. Bei sog. internistischen Erkrankungen scheinen weitere Ursachen dieses Geschehen mitzubedingen. Dies würde auch die wenig ermutigenden Ergebnisse der Behandlung des Herzinfarktes mit Dextran 40 (siehe 7.3.) zusätzlich erklären.

2.2.2.2 EINFLUSS AUF DIE VISKOSITÄT

Eine Abnahme der Erythrozytenaggregation führt zu einer Abnahme der Viskosität und somit zu einer verbesserten Perfusion. Die Viskosität hängt von der Masse an roten Blutkörperchen im Suspensionsmedium Plasma ab, d.h. vom Hämoglobingehalt und Hämatokrit. Die Viskosität steigt proportional zum Hämatokrit und die Durchblutung nimmt mit steigendem Hämatokrit ab. Weiterhin besteht ein direktes Verhältnis

zwischen Fibrinogengehalt des Plasmas und Viskosität. Ein hoher Fibrinogengehalt ist sowohl an der Viskositätserhöhung als auch an der Erythrozytenaggregation beteiligt (65). Durch seine ausgeprägte Volumenwirkung führt die Gabe von Dextran 40 zu einer Wasserzunahme im Intravasalraum, deren Folge eine Hämodilution mit Abnahme des Hämatokrits, der Thrombozytenzahl und der Plasmakonzentration an Gerin - nungsfaktoren darstellt.

IN VITRO VERSUCHE

Schmidt (113) untersuchte 1970 den Einfluß der Plasmaviskositätsänderung nach Osmo- und Onkotherapie auf die Hämodynamik. Er schreibt, daß die erwiesenermaßen stattfindende Plasmaviskositätserhöhung nach Infusion von Rheomacrodex, einen Teil der Viskositätssenkung, die durch Hämatokritsenkung bewirkt wird, wieder zunichte macht. Anhand von Messungen der Plasmaviskosität, der Blutviskosität bei verschiedenen Hämatokritwerten, des Blutvolumens, des Plasmavolumens und des Herzzeitvolumens ergab sich, daß Plasmaersatzmittel wie Rheomacrodex eine Senkung der Sauerstoffkapazität bewirken, die in ungünstiger Relation zur Blutviskositätssenkung und der dadurch bedingten Zunahme des Herzzeitvolumens steht.

Zahler (139) untersuchte den Einfluß verschiedener Plasmaersatzmittel auf Blutsenkung und Viskosität. Es handelt sich hierbei um in-vitro Versuche. Er stellte in einer Versuchsreihe Mischungen von autologem Plasma mit einer Erythrozytensuspension her und fügte anschließend die Plasmaersatzlösung hinzu. In der fertigen Mischung ergab sich somit eine konstante Erythrozytenkonzentration von 3,56 x 10^9 Zellen/ml, was einem Hämatokrit von 30 entspricht. Diese Untersuchungen ergaben eine Zunahme der Viskosität mit zunehmendem Molekulargewicht und zunehmender Konzentration von

Dextran. Gegenüber Blut ergab Rheomacrodex eine neunfache Erhöhung der Viskosität in der höchsten Konzentration. Zahler deutet dies als ein Phänomen der Wechselwirkung zwischen Erythrozyten und Dextran im Sinne einer Assoziation oder Komplexbildung. Er meint weiterhin, daß die Viskositätserhöhung nur geringfügig von dem Aggregations-Desaggretionsverhalten der Erythrozyten abhängig ist, da Rheomacrodex trotz starker desaggregierender Wirkung fast denselben Viskositätskurvenverlauf zeigt wie Macrodex, obwohl dieses in den unteren Konzentrationen eine starke Aggregation bewirkt.

Es werden hier eine Reihe von Unklarheiten bezüglich der Wirkung von niedermolekularem Dextran aufgezeigt. Die Ergebnisse variieren je nach Konzentration und Molekulargewicht des Dextrans. Der Darstellung von Zahler liegen die Vol.% von Rheomacrodex zugrunde. Er schreibt jedoch, daß selbst bei Volumina, welche in-vivo Infusionen entsprechen, sich für Macrodex und Rheomacrodex wesentlich stärkere Viskositätserhöhungen im Plasma und im Blut im Vergleich zu Gelatinen (Physiogel) ergeben. Fraglich erscheint die Annahme, von der die meisten Arbeiten ausgehen, daß die BKS allein eine zuverlässige Aussage über die Aggregationstendenz der Erythrozyten in -vivo zuläßt. Die allgemeine Übertragung von in-vitro Ergebnissen auf in-vivo Verhältnisse ist auch hier problematisch.

Wie bereits erwähnt kann die nach Infusion von niedermolekularen Dextranlösungen, d.h. die in-vivo stattfindende Viskositätsabnahme des Plasmas allein als Konsequenz der Hämodilution in Zusammenhang mit der Hämatokritsenkung gedeutet werden. Die Substanz allein verursacht nach Zahler eher eine Erhöhung der Viskosität. Messmer und Sunder-Plassmann (90), die ebenfalls dieses Phänomen beschreiben, messen dieser Tatsache jedoch keine klinische Bedeutung bei. Auch wenn dieser Effekt im Verhältnis zu der hämodilutierenden Wirkung

klein ist, sollte er im Zusammenhang der Eigenschaften von Dextran 40 als Reinsubstanz erwähnt werden.
Aufgrund der besprochenen unterschiedlichen Molekulargewichtsverteilung des Dextran 40 kann man folgern, daß in der klinischen Anwendung die geläufigen pharmakokinetischen Regeln ungültig sind. Man hat es nicht mit einer, sondern mit zahlreichen Substanzen zu tun, wobei jede unterschiedliche Eigenschaften besitzt.

Rheologische Parameter	Rheo. Folgen in vivo	Physiol. Folgen
- Hämatokrit		Mikrozirkulationszunahme
- Viskosität		Auflösung der Geldrollen(Sludge)
- (BKS)		
- Erythrozytenaggregation, elektrostatische Abstufungskraft der Erythrozyten (Zunahme der neg. Ladung)		- Monomolekularer Überzug der Erys, Thrombos, Gefäßendothelien
- ADP-induzierte Thrombozytenadhäsion und -aggregation		
- Freisetzung des Plättchenfaktors 3		- antithrombotische Wirkung
- Fibrinogen		
- Plasmatische Gerinnungsfaktoren	↓	
- Blutungszeit	↑	- (verstärkte Blutungsneigung)

Tab. 2a Rheologische Folgen der i.v. Gabe von Rheomacrodex in vivo

Rheologische Parameter	Folgen in vitro	Einflüsse
- Viskosität (Plasma)	↑	
- BKS	↑ ↓	abhängig von MG, Dosis,Fragestellung der Untersuchung
- Erythrozythenaggregation	↑ ↓	abhängig von MG

Tab. 2b Folgen von Rheomacrodex in vitro

2.2.2.3 WIRKUNG AUF DIE THROMBOZYTEN UND AUF DAS PLASMATISCHE GERINNUNGSSYSTEM

Ursprünglich vermutete man, daß die antithrombotische Wirkung allein mit der durchblutungsfördernden und erythrozytenaggregationshemmenden Wirkung des Dextrans zusammenhängt. Später wurden jedoch spezifische Einflüsse auf die Aggregatbildung der Thrombozyten an der geschädigten Gefäßintima, d.h. auf die Anfangsphase der Thrombusbildung nachgewiesen. Borgström et al. (15) beschrieben 1959 erstmals die antithrombotische Wirkung von Dextran.

Die Thromboseverhinderung geschieht durch Auskleidung der Thrombozyten sowie der Gefäßendothelien (12) mit Dextranmolekülen, durch Zunahme der negativen Ladung der Blutzellen, durch Resistenzerhöhung gegenüber Ultraschall, Beeinträchtigung der Plättchenfaktor-III-Aktivität und Abnahme der ADP-induzierten Plättchenadhäsion und -aggregation.

Es hat sich gezeigt, daß bei steigendem MG der Dextraninfusion die Suppression der Thrombozytenadhäsion zunimmt. Dextran 40 ist hier nur halb so wirksam wie Dextran 70 und 77.5.

Harke (60) untersuchte den Einfluß von Dextran auf das Gerinnungssystem und auf die Thrombozytenfunktion vor, während und nach operativen Eingriffen. Er fand neben der Abnahme der Reaktionsbereitschaft der Thrombozyten

(Thrombozyten-Aggregationsgeschwindigkeit) folgende Wirkung auf das plasmatische Gerinnungssystem:

- eine Verminderung der Faktoren I,II,V,VII,VIII,IX und X. Es wird eine kolloid-spezifische Wirkung auf die Blockierung bestimmter Gerinnungsfaktoren diskutiert.
- Die PTT (partielle Thromboplastinzeit) blieb nach Dextrangabe konstant oder stieg an, was einer erniedrigten Gerinnungsbereitschaft entspricht.
- Der Fibrinogengehalt nimmt ebenfalls ab (9). Es ist noch nicht geklärt, inwieweit der Einfluß auf die Gerin - nungsfaktoren allein auf die Hämodilution zurückzuführen ist oder durch direkte Einflüsse zustande kommt.

3. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR ZEREBRALEN WIRKSAMKEIT VON DEXTRAN 40

3.1. BESPRECHUNG DER TIERVERSUCHE

Es gibt eine Reihe experimenteller Arbeiten, welche die Wirkung des niedermolekularen Dextrans auf die Gehirndurchblutung untersuchen.

Cyrus et al. (27) führten 1962 einen Versuch an Hunden durch, wobei die A. cerebri media 2 Stunden lang verschlossen wurde. Es zeigten sich post occlusionem bei der Kontrollgruppe ausgedehnte Infarkte der Basalganglien und der Hemisphären mit schweren neurologischen Ausfällen. Die Therapiegruppe erhielt vor Verschluß eine Infusion von 10%igem Dextran 40. Die Infarkte waren deutlich kleiner und die Schwere der neurologischen Ausfälle geringer.

In einer neueren Untersuchung von Laha (78) 1980 am Hund wurde Dextran 40 sofort nach Verschluß der A. cerebri media verabreicht. Hier zeigte sich bei der Versuchsgruppe eine durchschnittliche Infarktgröße von 0,13 cm^3 gegenüber der Kontrollgruppe von 1,45 cm^3.

Crowell (26) untersuchte die Wirkung von niedermolekularem

Dextran, Heparin und Hypokapnie auf die Mikrozirkulation nach A. cer. med. -Verschluß am Affen. Rheomacrodex wurde sofort nach Verschluß verabreicht. Alle drei Versuchsreihen zeigten einen positiven Effekt auf die Mikrozirkulation nach Reperfusion im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Wirkung war bei Rheomacrodex ® am evidentesten. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Sundt (123) untersuchte den Einfluß von Hämodilution, Hämokonzentration sowie Dehydration mit folgenden Substanzen auf zerebrale Infarkte im Tierexperiment mit 64 Katzen. Er verwandte hyperonkotische niedermolekulare Dextranlösungen, Serumalbumin und Harnstoff einzeln und in Kombination, homologes Serum, physiologische Kochsalzlösung und Erythrozytenkonzentrate. Es wurden ebenfalls die A. cer. med. ligiert. Die Substanzen wurden kurz vor Gefäßverschluß und in jeweils 6-stündigen Abschnitten bis zu 30 Stunden postoperativ verabreicht.

Die Untersuchungen (Obduktionsergebnisse) ergaben keine signifikanten Unterschiede in der Infarktgröße zwischen den mit niedermolekularem Dextran behandelten und den unbehandelten Tieren. Sundt weist auf die Tatsache hin, daß die Substanzen schon zu einem Zeitpunkt gegeben wurden, wo die Kapillarpermeabilität noch ungestört war. Er berichtet von einer Beobachtung, die er an einem Tier machte, bei welchem Rheomacrodex erst 12 Stunden nach Gefäßverschluß und bereits eingetretenem Infarkt infundiert wurde. Hier beschreibt er eine Zunahme des perifokalen Ödems mit Verschlechterung des Infarkts. Er vertritt deshalb die Auffassung, daß die Gabe niedermolekuarer Dextrane sofort nach Eintritt erster neurologischer Defizite erfolgen muß, daß die Therapie nach bereits eingetretenem Infarkt zu spät und eher schädlich zu werten ist.

Boschenstein (16) untersuchte die Wirkung von Rheomacrodex auf das "Sludging"- und Staseverhalten vor und nach (experimentell gesetzten) Gehirngefäßverschlüssen an Katzen. Alle

Gefäße zeigten "Sludging" und Stase nach Occlusion. Dextran 40 vermochte die Zellaggregate aufzulösen und somit den Blutfluß zu verbessern. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde vom Autor geschlossen, daß die frühe Infusion von niedermolekularem Dextran bei akutem zerebrovaskulärem Insult nach Thrombose oder Embolie geeignet sein kann, den Blutfluß aufrecht zu erhalten, bis ein Kollateralkreislauf entstanden ist, eine spontane Auflösung des Verschlusses stattgefunden hat oder der chirurgische Eingriff, z.B. eine Endarteriektomie, durchgeführt wurde.

Lin et al. (82) untersuchten die EEG-Aktivität und regionale Gehirndurchblutung (rCBF) an 32 Hunden nach überstandenem Herzstillstand.
Die Tiere wurden in drei Gruppen aufgeteilt. Die Tiere in der ersten Gruppe hatten einen Kreislaufstillstand von 8-11 Minuten erlitten, die der Gruppen II und III jeweils einen von 12-16 Minuten. Gruppe II erhielt keinerlei Therapie. In Gruppe III erhielten die Tiere 1g/kg Dextran 40 in 10% NaCl-Lösung sofort nach Herzarrest und eine Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Min. während der ersten 5 Stunden nach dem Ereignis. In den Gruppen I und III hielt die EEG-Abflachung kürzer an als in Gruppe II und war nach 5 Stunden im Vergleich zu Gruppe II annähernd normal. Der Mittelwert der CBF (gesamte zerebrale Durchblutung) war nach 3 Stunden geringer als in Gruppe I und III.
Diese Untersuchung bestätigt die Hypothese, daß Durchblutungsananomalien nach Kreislaufstillstand auch nach Wiederanstieg des Blutdruckes bestehen bleiben oder sich sogar erst dann entwickeln. Diese sogenannte "No-reflow-theory" geht davon aus, daß nicht in erster Linie das Parenchym durch die Hypoxie geschädigt wird, sondern daß die Eigenschaften der Blutbestandteile sowie die Blutgefäße verändert werden und daß erst sekundär das Parenchym geschädigt wird. Geht man von dieser Überlegung aus, so könnte das heißen,

daß das Parenchym noch lebensfähig ist, wenn die zerebrale Perfusion wieder ansteigt, daß aber aufgrund regionaler Gefäßveränderungen die Gebiete nicht reperfundiert werden können und zugrunde gehen.
Das "No-reflow Phänomen" wird auf postischämische Hypotonie, Viskositätszunahme und Abnahme der Lichtung kleiner Gefäße zurückgeführt.
Dextran 40 scheint in der Lage zu sein, diesem Geschehen entgegenzuwirken. Die Grundlage dieser Wirkung bildet die Mikrozirkulationszunahme im Gehirn, welche durch die schnelle Zunahme des Plasmavolumens mit resultierender Hämatokrit- und Viskositätsabnahme und durch den aggregationshemmenden Effekt erklärt werden kann.

3.1.1 ÜBERTRAGBARKEIT DER TIEREXPERIMENTELLEN ERGEBNISSE

Die tierexperimentellen Ergebnisse sind nur mit äußerst großem Vorbehalt auf das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit akuten oder chronischen zerebralen Ischämien zu übertragen. Beim Menschen entwickelt sich ein ischämisches Ereignis meist langsam auf dem Boden einer allgemeinen Atheriosklerose, die alle Gefäße mehr oder weniger in Mitleidenschaft zieht und diese dadurch auch langsam reagieren. In den besprochenen Versuchen wurden Gefäße plötzlich unterbunden. Das gesunde, umgebende Gewebe versucht, durch Vasodilatation den Verlust zu kompensieren. Der vielleicht gravierendste Unterschied zwischen klinischer und experimenteller Situation ist der, daß Dextran 40 im Tierversuch unmittelbar vor und nach Gefäßligatur verabreicht wurde, während beim Menschen die Maßnahmen erst einsetzen, wenn sich schon ein Infarkt ausgebildet hat.
Nach gründlicher Durchsicht zeigt sich, daß die tierexperimentellen Arbeiten den positiven Einfluß niedermolekularer Dextrane nicht so eindeutig bestätigen, wie von einigen Autoren vorgegeben wird.

Autor / Jahr	Fragestellung	Ergebnisse mit Dextran 40
Cyrus et al. 1962 (Hund)	Infarktgröße nach Ligatur der Art. cer. med. mit und ohne Gabe von Dextran 40	- Infarkte kleiner - Neurologische Ausfälle geringer
Laha et al. 1980 (Hund)	s. o.	Infarktgröße mit Dextan 40 0,13 cm Infarktgröße ohne Dextran 40 1,45 cm
Sundt	s. o.	Unterschied n. s.
Boschenstein 1966 (Katze)	Geldrollenbildung und Stase des Blutes nach Ligatur der Art. cer. med. mit und ohne Dextran 40	Auflösung der Aggregate Verbesserung des Blutflusses
Lin et al. 1979 (Hund)	EEG - Aktivität rCBF (regional cerebral blood flow)	- Zunahme - Zunahme
Crowell 1972 (Affe)	Ausmaß der eingeschränkten Mikrozirkulation, Füllung nach Dextran 40, Heparin, Hypokapnie nach Ligatur der Art. cer. med.	Mikrozirkulationsschäden im Vergleich zu anderen Mitteln am geringsten n.s.

Tab. 3 Experimentelle Untersuchungen zur zerebralen Wirksamkeit von Dextran 40

3.2 BESPRECHUNG DER KLINISCHEN VERSUCHE

UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Folgende Methoden zur Messung der zerebralen Durchblutung wurden verwandt:

1. **Stickoxydulmethode** nach Kety und Schmidt
   -zur quantitativen Bestimmung der Durchblutung und des Sauerstoffverbrauchs des Gesamtgehirns oder einer Großhirnhemisphäre.
2. intrakranielle **Isotopenclearance-Methode mit Xenon-133** unter Verwendung eines Multidetektormeßplatzes oder der Gammakamera.
   -zur quantitativen Bestimmung der regionalen Durchblutung und des regionalen Sauerstoffverbrauchs.

Gottstein und Held (45) maßen 1969 die globale Hirndurchblutung bei 40 Patienten unter Verwendung der Stickoxydul-Methode. Es handelte sich um Patienten mit Kopfschmerzen und Schwindelerscheinungen, bei Vorhandensein oder Fehlen von Symptomen einer Arteriosklerose. Bei 19 Patienten wurde der Effekt von 500 ml Rheomacrodex geprüft. 16 Patienten erhielten 500 ml Macrodex und 5 erhielten 500 ml 0,9% NaCl-Lösung. Vor Infusionsbeginn und zwischen 10 und 20 Minuten nach Infusionsende maß man die Hirndurchblutung, den zerebralen Sauerstoff- und Glukoseverbrauch sowie die Lactat- und Pyruvatabgabe. Die Infusionen liefen jeweils zwischen 40 und 60 Minuten.

Für Rheomacrodex ergaben sich folgende Werte:

Es trat eine deutliche Hämodilution ein. Der Hämatokrit fiel im Durchschnitt von 43 auf 36%, der arterielle O_2-Gehalt fiel von 16,6 auf 13,9 Vol% ab. Die Hirndurchblutung stieg von 47,5 auf 68,1 ml/100g/Min. an. die Stoffwechselparameter änderten sich nicht signifikant.

Diese Veränderungen waren bei Patienten mit normalen und verminderten Ausgangswerten der Hirndurchblutung annähernd gleich.

Die Autoren folgern aufgrund ihrer Ergebnisse und deren

anderer Autoren, daß das für die Durchblutungszunahme entscheidende Kriterium die durch Rheomacrodex hervorgerufene Hämodilution ist, da Infusionen ohne Hämadilutionseffekt wie Bluttransfusionen oder 0,9% NaCl-Lösungen keinen Einfluß auf die Hirnzirkulation zeigen. Da die kolloidale Lösung selber höher viskös ist als Plasma, ist die Viskositätsabnahme des Vollblutes allein auf die Verdünnung zurückzuführen.

Über die Dauer der Durchblutungszunahme herrscht dagegen Unklarheit. Es wird angenommen, daß die Steigerung der zerebralen Durchblutung zumindest eine Stunde anhält, da eine Viskositätserniedrigung noch 2 Stunden nach Infusionsende zu messen ist.

Mit der von Gottstein und Held verwendeten Stickoxydul-Methode kann die Durchblutung kleiner Hirnbereiche nicht untersucht werden, so daß diese Ergebnisse keinen Beweis einer günstigen Wirkung auf die Durchblutung ischämischer Bereiche erbringen.

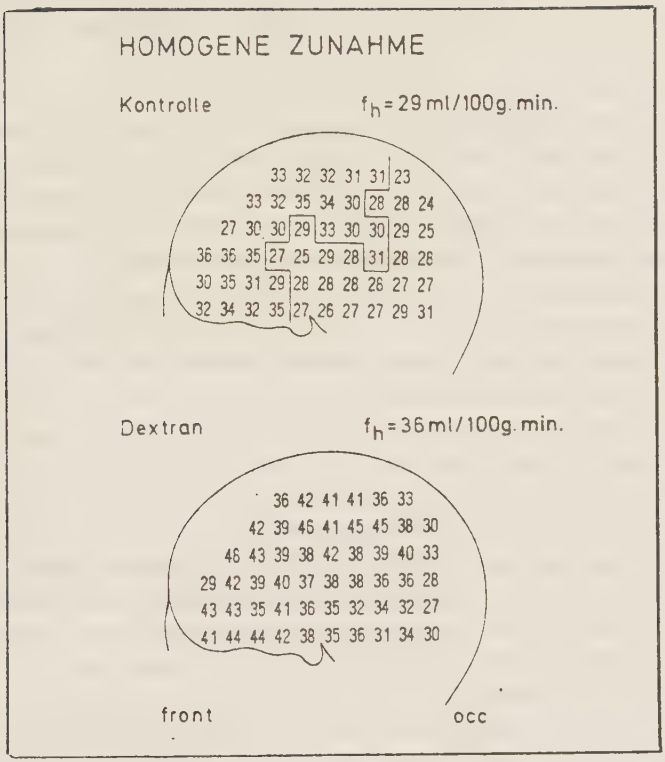

Abb. 3 Regionale Hirndurchblutung der li. Hemisphäre eines Patienten mit ausgeprägter Mangeldurchblutung im hinteren Media-Bereich. Zunahme der Durchblutung in allen Regionen nach Dextran-Gabe. (nach Heiss (63)).

Der Beweis einer günstigen Wirkung dieser Therapie auf die Durchblutung ischämischer Hirnareale im klinischen Versuch stand bis zu diesem Zeitpunkt noch aus.
Heiss et al. (63) berichteten 1972 über den Einfluß von Rheomacrodex und der Kombination von Dextran mit Sorbit-Lösung (Elocephal ®) auf die regionale Hirndurchblutung. Die Messung erfolgte mittels Isotopenclearance mit Xenon-133. Die Versuchsgruppe mit Rheomacrodex enthielt 23 Patienten, wovon 18 Patienten zerebrovaskuläre Erkrankungen hatten. 3 Patienten litten unter Folgen nach Schädelhirntrauma, je ein Patient an Glioblastom und amyotropher Lateralsklerose. Eine Differenzierung der Ergebnisse nach Diagnosegruppe wurde nicht vorgenommen.
An dieser Stelle werden lediglich die Untersuchungsergebnisse mit Rheomacrodex angeführt, um Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Untersuchungen zu haben.

Bezüglich der Durchblutung der Hemisphäre ergaben sich signifikante Durchblutungszunahmen nach Infusion von Rheomacrodex im Vergleich zum Ausgangswert. Sie betrug 6,9%. Hämoglobin- und Hämatokritabnahmen verliefen parallel zu den Durchblutungsänderungen.
Ausschlaggebend sind Durchblutungszunahmen kleiner Areale. Die regionalen Hirndurchblutungskarten ergaben bei 9 Patienten von 23 ischämische Areale, 3 mit ischämischen und hyperperfundierten Arealen, 2 mit rein hyperperfundierten Arealen. Der visuelle Vergleich der Durchblutungskarten ergab bei 10 der Patienten eine Verminderung der Ausdehnung und Intensität ischämischer Bereiche. Bei einem Fall hatte das Areal zugenommen, bei einem war es unverändert. Da dieses Verfahren jedoch subjektiv und demzufolge statistisch nicht verwertbar ist, wurde mittels Regressionsanalyse die Wirkung von Dextran 40 statistisch ausgewertet. Diese Analyse erfolgte anhand der Daten von 15 Patienten. Zusammenfassend kommt Heiss zu dem Ergebnis, daß eine signifikante Zunahme

der totalen und regionalen Durchblutung vor allem im ischämischen Bereich stattfindet.

Herrschaft et al. (66) überprüften eine Großzahl von im Handel befindlichen Medikamenten, mit denen eine Verbesserung der Hirndurchblutung erzielt werden soll. Unter anderem berichtete er über die Wirkung von Rheomacrodex bei 12 untersuchten Patienten mit zerebralen Ischämien im Carotiskreislauf. Die quantitative Messung der regionalen Gehirndurchblutung wurde unter Verwendung der Isotopen-Clearance mit Xenon-133 durchgeführt. Die Messungen wurden vor und nach Infusion von 500 ml Rheomacrodex vorgenommen, wobei die Infusion über 30 Min. lief. Die rcBF-Ausgangswerte waren bei allen Versuchspersonen im Vergleich zum Normalkollektiv deutlich erniedrigt.
Rheomacrodex führte zu einer deutlichen Zunahme der Hirndurchblutung von 9,9%. Der rcBF-Mittelwert vor Infusion betrug 39,6 ml/100g/min., nach Infusion 43,6 ml/100g/min. Der arterielle CO_2-Druck zeigte nur geringfügige Verschiebungen. Eine leichte Blutdruckerhöhung war zu verzeichnen. Die Durchblutungszunahme war signifikant.

Die besprochenen Untersuchungen von Gottstein und Held (45), Heiss (63) und Herrschaft (66) belegen eine Zunahme der globalen sowie der regionalen Hirndurchblutung beim Menschen. Die Frage, ob infarzierte Areale von dieser Mehrdurchblutung betroffen sind ist ebenso ungeklärt wie die Frage nach der Wirkungsdauer der Durchblutungszunahme.

Autor	Fall-zahl (n)	Dosis (ml)	CBF rCBF vor - nach	CBF Zunah-me(ml)	Stat. signif.
Gottstein u. Held (1969)	11	500	CBF: 41,6-65,0 rCBF:nicht bekannt	23,4	0,001
Heiss et. al (1972)	24	200 (n=11) 500 (n=12)	CBF: 32,3-34,2 rcBF:lt.Durchblutungs-karten: deutl.Ver-minderung der Aus-dehnung ischämischer Areale	1,9	0,01 n.s.
Herrschaft (1973)	12	500	CBF: 41,6-45,4 rCBF:Durchblutungszu-nahme	3,8	0,05 ?

Tab. 4 Einfluß von Rheomacrodex i.v. auf die Gesamt- und regionale Gehirndurchblutung bei Patienten mit und ohne Zeichen einer zerebralen Mangeldurchblutung.

4. KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN ÜBER DIE WIRKSAMKEIT DER THERAPIE MIT NIEDERMOLEKULAREM DEXTRAN (RHEOMACRODEX®) BEIM AKUTEN SCHLAGANFALL

Abgesehen von den teilweise ermutigenden tierexperimentellen und klinischen Versuchen sind kontrollierte klinische Studien erforderlich um langfristige Wirkungen zu prüfen. Vom Ereignis quantitativer Beurteilungen der neurologischen und psychopathologischen Veränderungen ist die Beurteilung der Therapie abhängig. Bisher existieren leider nur fünf klinische Studien mit der Frage der Wirksamkeit der Dextran-40 Therapie bei akutem zerebralen Insult.
Es handelt sich um drei prospektiv, randomisierte, eine retrospektive und eine Doppel-Blind Studie. Die Therapien sind nicht einheitlich. Die Fallzahlen liegen bei den prospektiven Untersuchungen zwischen 40 und 100 und sind somit teilweise zu klein, um statistisch signifikante Aussagen machen zu können. Der Therapiebeginn nach dem akuten Ereignis lag zwischen 8 und 72 Stunden. Die Beobachtungsdauer betrug zwischen 10 Tagen und 6 Monaten. Die Autoren nahmen unterschiedliche neurologische Kriterien zum Maßstab des Therapieerfolges oder -mißerfolges. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, daß die Art und Schwere des Schlaganfalls nicht immer oder nur sehr vage in der Beurteilung der Untersuchungsergebnisse berücksichtigt wird.

Die erste Untersuchung hierzu erfolgte von Gilroy et al. (43) 1969. Er untersuchte in einer randomisierten Studie 100 Patienten, die einen mäßigen bis schweren Schlaganfall erlitten hatten, welcher auf eine atherosklerotische Thromboembolie der Hirngefäße zurückzuführen war. 46 der Patienten erhielten Dextran 40, 54 dienten als Kontrollgruppe und erhielten in gleicher Dosierung 5% Glukose. Die Patienten der Behandlungsgruppe erhielten eine Schnellinfusion von

500 ml Rheomacrodex innerhalb einer Stunde und eine Erhaltungsdosis von weiteren 500 ml alle 12 Stunden über 3 Tage. Der Therapiebeginn lag 24 bis 72 Stunden nach Eintritt des akuten Ereignisses. Der Grund für diese Latenzzeit, den auch andere Autoren anführen, besteht darin, transitorisch-ischämische Attacken auszuschließen. Bei allen Patienten waren mäßige bis schwere neurologische Störungen vor Untersuchungsbeginn aufgetreten, die in dieser Zeit keine Besserung zeigten. Um Patienten mit schweren hämorrhagischen Insulten oder Hirnblutungen möglichst auszuschließen, wurden Patienten mit systolischem Blutdruck über 180 mm Hg oder mit mehr als 300 Erys pro mm^3 im Liquorpunktat nicht zugelassen. Patienten mit manifester Herz- oder Niereninsuffizienz nahmen ebenfalls an der Studie nicht teil. Die Arbeit berücksichtigt lediglich den Status am 10. Tag nach Therapiebeginn.

Die neurologische Bewertung umfaßt die geistige Leistung (Mentation), die Hirnnervenfunktion, den Sehnenreflexstatus, die motorische Funktion, die Sensibilitätsprüfung, die Frage nach Auftreten von Anfällen und den totalen neurologischen Status, wobei nicht erklärt wird, was unter diesem Begriff zu verstehen ist. Diese Daten wurden zu Beginn und am Ende der 10-tägigen Versuchsperiode in Erfassungsbögen eingetragen. Man führte bei den Überlebenden nach 10 Tagen eine zerebrale Angiographie durch. Man teilte die Patienten aufgrund klinischer und arteriographischer Befunde in 2 Gruppen ein. Eine umfaßte Patienten mit Verschlüssen großer Gefäße, die andere solche mit generalisierter Arteriosklerose aber ohne nachweisbare Gefäßverschlüsse.

Von den 46 behandelten Patienten starben 2 (4,3%), in der Kontrollgruppe starben 8 von 54 (14,8%). Von den Behandelten zeigten 38 lediglich eine signifikante Besserung der Sehnenreflexe, der geistigen Verfassung, und des "totalen neurologischen Status". Alle anderen Parameter besserten sich

unter der Dextran 40-Therapie nicht signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. Drei blieben unverändert, bei drei Patienten besserte sich der Zustand. 31 Patienten in der Kontrollgruppe zeigten eine Besserung, 8 blieben unverändert und bei 7 verschlechterte sich der Zustand. Die Bedeutungslosigkeit der Sehnenreflexe für die Erfassung eines Funktionsverlustes und der funktionalen Restitution wird von den Autoren selbst berücksichtigt. Die Analyse der Behandlungsfolgen in den Untergruppen ergab, daß in der Gruppe mit komplettem Verschluß oder Stenose über 80% der Arteria carotis intena oder der Arteria cerebri media sich die Reflexe in der Behandlungsgruppe (17 Patienten) gegenüber der Kontrollgruppe (13 Patienten) signifikant stärker besserten (p 0,01). Es bestanden keine Unterschiede bei anderen neurologischen Funktionen. In der Gruppe mit generalisierter Arteriosklerose bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

	Dextran 40	Kontroll
Besserung	38	31
Unverändert	3	8
Verschlechtert	3	7
Verstorben	2	8
	46	54

Tab. 5 Klin. Zustand der mit Dextran 40 behandelten Patienten und der Kontrollgruppe (bei Gilroy 1969)
(Neurol. Bewertungskriterien siehe Text)

Geistige Verfassung	$p < 0.01$	zugunsten der Dextran 40 Gruppe
Hirnnervenfunktion	N.S.	
Reflexstatus	$p < 0.01$	zugunsten der Dextran 40 Gruppe
Motorische Leistung	N.S.	
Sinnesleistungen	N.S.	
Auftreten von zer. Anfällen	N.S.	

Tab. 6 Vergleich des neurol. Zustandes zwischen 44 mit Dextran 40 ther. Patienten und 46 Kontrollpatienten (Gilroy1969)

Insgesamt war die Zahl der Überlebenden in der Behandlungsgruppe höher und einige der neurologischen Parameter besser als in der Kontrollgruppe. Die Kriterien "geistige Verfassung ("mentation") und totaler neurologischer Status" entbehren einer präziseren Definition. Insofern ist die Wertigkeit dieser Ergebnisse unklar. Darüber hinaus schränkt die Bewertung des Status bereits am 10. Tag die Gültigkeit der Aussagen stark ein.

Spudis et al. (120) untersuchten 1973 in einer randomisierten Studie 59 Patienten mit sogenannten vollendeten Schlaganfällen, deren akutes Ereignis weniger als 24 Stunden zurücklag. Man wählte Patienten, die weder hypertensiv noch diabetisch waren. Patienten mit Lungen- oder Nierenerkrankungen oder mit Verdacht auf zerebrale Blutungen gingen in die Studie nicht ein. Die Lumbalpunktion durfte nicht mehr als 200 Erys pro mm^3 ergeben. 30 Patienten erhielten Dextran 40. 29 Patienten dienten als Kontrollgruppe. Die Dextrangruppe erhielt 500 ml niedermolekulares Dextran in 10% Glukoselösung initial über eine Stunde verteilt und 1000 ml alle 24 Stunden während der folgenden 3 Tage. Der Beobach-

tungszeitraum betrug 3 Wochen. Folgende Kriterien wurden berücksichtigt:

- der Bewußtseinszustand
- die Sprache
- die Kraft der oberen und unteren Extremitäten

Drei verschiedene Untersucher beurteilten die Patienten während der ersten drei Wochen nach Behandlungsbeginn.

In der aktiv therapierten Gruppe starben drei Patienten während der Infusionszeit, d.h. nach 24, 49 und 60 Stunden. Von den 26 Überlebenden starben weitere 5 nach 4, 6, 9, 13 und 15 Tagen. Ein Patient wurde von der Studie ausgeschlossen, da die Dextraninfusion nach 5-8 Minuten eine starke "Urtikaria" und Atemnot bewirkte. Die Todesursache bei den 3 Frühverstorbenen waren bei einem Patienten akute dekompensierte Herzinsuffizienz, die anderen zeigten eine schwere Hemiplegie und Stupor und können somit als Schlaganfallopfer gesehen werden. In der Kontrollgruppe verstarben 3 während der ersten 48 Std. Von den 26 Verbliebenen verstarben weitere zwischen dem 4. und 16. Tag. Alle wurden als Schlaganfalltote klassifiziert.
Die Entwicklung der Sprachstörungen verlief in der kontrollierten Gruppe günstiger. Bewußtsein und Kraft der Extremitäten zeigten in der therapierten Gruppe bessere Ergebnisse. Keiner der Unterschiede war jedoch signifikant. Nach drei Jahren brachen die Autoren die Studie ab, da sich kein Erfolg dieser Therapie abzeichnete.

Matthews und Oxbury et al. (87) veröffentlichten 1976 eine Studie, in welcher 52 Patienten nach demselben Therapieschema wie bei Spudis und Gilroy behandelt wurden und 48 Patienten als Kontrolle dienten. Die Therapie wurde stets innerhalb der ersten 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome begonnen. Sie berichten über den Verlauf nach 3 Wochen und nach 6 Monaten. Es ist die bisher einzige veröffentlichte

Arbeit, welche den Verlauf bei Schlaganfallpatienten über einen Zeitraum länger als 3 Wochen verfolgte. Die Patienten mußten folgende Kriterien erfüllen:

- weniger als 500 Erys pro mm^3 im Lumbalpunktat
- keine Hinweise auf Herzinfarkt in den vorausgegangenen Wochen
- keine Gründe für sofortigen Einsatz von Antikoagulantien (z.B. Mitralstenose mit Vorhofflimmern)
- keine Herz- oder Niereninsuffizienz

Zur Analyse wurden folgende Beurteilungskriterien herangezogen:

- Bewußtseinslage
- Kraft der einzelnen Extremitäten
- Vorhandensein von homonymen Gesichtsfeldausfällen
- Abnorme Augenbewegungen

Die Ergebnisse sind schwer zu interpretieren. Matthews unterscheidet zwischen Patienten mit schweren und Patienten mit leichten Schlaganfällen. Die Unterscheidung erfolgt anhand der klinischen Auswirkungen. Patienten mit schweren Hemisphäreninfarkten waren entweder bewußtlos oder erfüllten mindestens zwei der folgen Bedingungen:

- Bwußtseinseinschränkung
- Déviation conjugée
- starke Hemiplegie

Dieser Symptomenkomplex wird von Oxbury et al. (97) mit einer hohen Mortalität in der Akutphase und einer schlechten Prognose bezüglich der funktionellen Erholung bei den Überlebenden in Zusammenhang gebracht. Nimmt man die aktivtherapierten und die Kontrollgruppe als Ganzes, ohne Differenzierung nach Schwere des zerebralen Geschehens, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität in den ersten 3 Wochen nach dem Ereignis, dem Ausmaß der Behinderung nach 6 Monaten und der neurologischen Untersuchungsergebnisse nach 3 Wochen und 6 Monaten.

In der Dextrangruppe waren 21 schwere Schlaganfälle, von denen nach 3 Wochen 4 Patienten gestorben waren (19%). In der Kontrollgruppe fanden sich nur 13 schwere Schlanganfälle, von denen nach 3 Wochen 7 verstorben waren (54%). Die Reduzierung der Letalität in der mit Dextran therapierten Gruppe ging jedoch, wie Matthews selbst beschreibt, auf Kosten einer großen Zahl schwerstbehinderter Patienten. ein Großteil dieser Schwerkranken starb in den folgenden Monaten. Nach 6 Monaten waren sowohl in der aktiv therapierten Gruppe als auch in der Kontrollgruppe jeweils 13 Patienten verstorben. Auch in der Schwere der neurologischen Ausfälle bestand kein Unterschied mehr. Bei den sogenannten leichteren Schlaganfällen fand sich weder nach 3 Wochen noch nach 6 Wochen ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Während die Akutmortalität in der Kontrollgruppe mit schweren Infarkten 54% betrug, waren es in der Kontrollgruppe mit leichten Infarkten 7%. Im Gegensatz dazu stellten sich in der mit Dextran 40 therapierten Gruppe, wenn aufgeteilt nach Schweregrad keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Frühmortalität heraus. In der Gruppe der leichten Schlaganfälle gab es zwischen Dextran- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede. Man betrachtete eine weitere Gruppe von Patienten mit Hirnstamminfarkten. Auch hier zeigten sich keine Unterschiede. Die Ergebnisse der Autopsie, wo diese vorgenommen werden konnte, zeigte, daß es zu sekundären Gehirnstammeinklemmungen gekommen war. Es wurden zwischen Aktiv-therapierten und Kontrollpatienten keine Unterschiede in den pathologischen Veränderungen gefunden.

Matthews schreibt, daß die Abnahme der Frühmortalität bei den schweren ischämischen Insulten nach Dextran 40-Gabe durch Verhinderung eines Hirnödems erklärt werden kann. Da bei den schweren Ereignissen meist größere Gebiete als das Versorgungsgebiet der A.cerebri media betroffen sind, scheinen hier die Gefahren der Ödembildung und sekundärer Blu-

tungen mit Gehirnstammeinklemmung eine große Rolle zu spielen. Dextran 40 könnte in der Lage sein, das Ödem und seine möglichen Folgen zu verhindern. Die schweren Folgezustände bei Patienten nach schweren Insulten und die neurologischen Ausfälle bei Patienten mit leichten Insulten, bei denen das Hirnödem keine so bedeutende Rolle zu spielen scheint, deuten darauf hin, daß Dextran 40 keinen Einfluß auf die Infarktgröße hat. Somit konnten, soweit klinisch zu beurteilen war, weder die Ergebnisse von Heiss et al. (63), die experimentell eine Zunahme der globalen und regionalen Hirndurchblutung nach Gabe von Dextran 40 zeigten, noch die Untersuchungen an Hunden von Cyrus et al. (27), die über eine Verkleinerung des Infarktgebietes berichteten, belegt werden.

Die Autoren schreiben die Wirkung allein dem antiödematösen Effekt zu, sehen jedoch keinen Beweis dafür, daß aufgrund der verbesserten Durchblutung die Infarktgröße beeinflußt worden wäre. Die Ödemprävention führt zu einer Abnahme der Mortalität in der Gruppe der Patienten mit schweren Infarkten, nicht aber zu einer Besserung der zurückbleibenden Behinderung.

Dieses Ergebnis ist in Bezug auf Dextran 40 enttäuschend, wenn man bedenkt, daß es für diese Wirkung effektivere Substanzen gibt. Die Untersuchung zeigt weiterhin, daß die unterschiedlichen Prognosen der einzelnen Patienten schon in einem sehr frühen Stadium vorauszusehen sind und daß die Behandlung mit Dextran 40 eventuell einer Gruppe zugute kommen könnte.

Es ist wichtig, die unterschiedlichen pathophysiologischen Aspekte zu kennen und die Therapie je nach dem vorliegenden Fall darauf abzustimmen. Die große Diskrepanz in den Ergebnissen von Matthews verdeutlicht, daß es nicht sinnvoll ist, Studien zu dieser Fragestellung anzulegen, die keine Differenzierung der Schweregrade des Infarkts vornehmen.

1976 veröffentlichte Gottstein (48) eindrucksvolle Ergebnisse einer Studie mit einer großen Patientenzahl. Er vergleicht eine Gruppe von 226 mit Vasodilatantien behandelten Patienten mit einer zweiten Gruppe mit Rheomacrodex therapierten Patienten. Die Studie weist jedoch eine große Anzahl methodischer Probleme auf; so daß eine Aussage über den Therapieerfolg nicht eindeutig gegeben werden kann. Die Studie ist retrospektiv. Die sog. Kontrollgruppe wurde in den Jahren 1968-70, die mit Rheomacrodex therapierte in den Jahren 1971-73 behandelt. Komplizierend kommt hinzu, daß die Klinik, an der die Studie durchgeführt wurde, in beiden Zeiträumen unter verschiedenen therapeutischen Regimen stand. In beiden Gruppen war abgesehen von der Rheomacrodexgabe die Therapie uneinheitlich. So wurden in der Kontrollgruppe unter anderem Vasodilatantien verabreicht. In der mit Rheomacrodex therapierten Gruppe wurden z.B. auch Osmotherapeutika gegeben. Es gibt keine Angaben darüber, wie lange nach dem akuten Ereignis die Therapie begonnen wurde, wie lange sie durchgeführt und zu welchem Zeitpunkt die Einschätzung über den Therapieerfolg bzw. -mißerfolg getroffen wurde. Es wird auch nicht diskutiert, weshalb die Letalität in der Kontrollgruppe mit 54% und somit erheblich über der von anderen Autoren angegebenen Letalität liegt. Auf eine Reihe weiterer Unsicherheiten sei hier nicht eingegangen. Gottstein selbst weist noch auf einige Mängel seiner Studie hin, glaubte jedoch, einen doppelten Blindversuch nicht verantworten zu können, da die Ergebnisse der experimentellen Arbeiten von Gottstein 1969 (45) und Heiss (63) die Therapie mit Rheomacrodex als überlegen erwiesen hätten.

Die Letalität in der Rheomacrodex-Gruppe betrug 35%, in der Vasodilatantiengruppe 54%. Bezüglich der Rate neurologischer Rückbildungen zeigten 25% der Rheomacrodex Gruppe totale Rückbildung aller Ausfälle. In der Vergleichsgruppe waren es nur 7,5%. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich bei

Patienten mit klinischer Besserung, unverändertem Zustand oder Verschlechterung. Gottstein schlüsselte nach Hypertonikern und Normotonikern, nach Diabetikern und Nichtdiabetikern auf, da diese Erkrankungen bekanntlich an der Ausbildung zerebraler Durchblutungsstörungen maßgeblich beteiligt sind. Bei den Hypertonikern starben in der Vasodilatantiengruppe 55%, in der Rheomacrodexgruppe 41%. Bei den Normotonikern betrug die Letalität in Vasodilatantiengruppe 53%, in der Rheomacrodexgruppe 26%. Bei den Diabetikern konnte mangels ausreichender Patientenzahl keine signifikante Aussage gemacht werden.
Interessant ist die Tatsache, daß gerade die Untersuchung von Gottstein, die bei weitem die größten methodischen Mängel aufweist, die am häufigsten zitierte Arbeit in deutschen Lehrbüchern der Inneren Medizin, der Neurologie, der Notfallmedizin, usw. ist.

Kaste et al. (77) untersuchten 1976 in einer Doppelblindstudie die Wirkung von Dexamethason und Dextran 40 an insgesamt nur 40 Patienten, wovon die Hälfte als Kontrollgurppe diente. Die Patienten hatten vor mehr als 24 Stunden einen Schlaganfall erlitten. Diese Zeitspanne wurde, wie bei einigen anderen Autoren auch, gewählt, um Patienten mit transitorisch-ischämischen Attacken, die definitionsgemäß nicht länger als 24 Stunden dauern, auszuschließen. Ausgeschlossen waren Patienten mit:

- Akutem Herzinfarkt
- Schwerer Hypertonie
- Herz-, und/oder Niereninsuffizienz
- Magen und Duodenalulcera neueren Datums
- Schwere psychiatrische Störungen
- Systeminfektionen
- Lumbalpunktat mit mehr als 200 Erys mm^3

Die Gruppen waren vergleichbar in Alter, Geschlecht, Lage und Intensität und Lage des Gefäßverschlusses, welcher angiographisch verifiziert wurde. Am ersten Tag erhielten die therapierten Patienten 30 mg und dann im Lauf von sieben Tagen ausschleichend Dexamethason. Dextran 40 erhielten die therapierten Patienten initial 500 ml intravenös und dann letztendlich 500 ml für 72 Stunden. Der Beobachtungszeitraum betrug 29 Tage. Nach dieser Zeit fand sich kein signifikanter Unterschied in der Letalität oder der Schwere des neurologischen Defizits.

2 Patienten aus der aktivtherapierten Gruppe starben, 1 aus der Kontrollgurppe, alle an einem schweren Hirnödem. Diese Ergebnisse zeigen, daß die kombinierte Therapie von Dextran 40 und Dexamethason das Fortschreiten des sekundären Hirnödems nicht aufhalten konnte. Die Fortschritte waren in beiden Gruppen gleich.

AUTOR	AKT/KOT	ART DER STUDIE	THER. BEGINN	THER. DAUER	BEOBACHT. ZEITRAUM	DOSIS (ml)	LETALITÄT RHEO.	LETALITÄT 5% Gluck.	RESULTAT	P
Gilroy (1969)	46/54	prospektiv randomisiert	24-72 Std.	3 Tage	10 Tage	500 alle 12 Std	4%	15%	(+)	< 0,05
Spudis (1976)	30/29	" "	24 Std.	"	3 Woch.	"	26%	21%	-	n. s.
Mathews (1976) a) insgesamt	52/48	" "	48 Std.	"	"	"	a)10%	19%	-	n. s.
b) Leichte Insulte	24/28	" "	"	"	"	"	b) 0%	7%	-	
c) Schwere Insulte	21/13	" "	"	"	"	"	c)19%	54%	+	< 0,01
(Komplette Hemiparesen)		Nachuntersuchung Blind			6 Mon.		a)25% b) 8% c)43%	27% 14% 53%	- - -	
Gottstein (1976)	202/226	retrospektiv Vergleich mit Vasodilatantien	?	?	?	"	35%	54% (Vasodil)	+	< 0,001
Kaste (1976)	20/20	Doppel-Blind	24-48 Std.	3 Tage	29 Tage	" und Dexa meth.	14%	8%	-	

Tab. 5 Klinische Studien zum Effekt der Dextran 40-Therapie auf die Letalität des akuten Hirninfarktes

AUTOR	THERAPIE	n	GEBESSERT	UNVERÄNDERT	VERSCHLECHTERT	BEOBACHTUNGSZEITRAUM		p
Gilroy	Dextran 40 5% Glukose	46 54	83% 57%	6,5% 15,0%	6,5% 15,0%	10 Tage	(+)	< 0,05
Spudis (1973)	Dextran 40 5% Glukose	30 29	a) Bewußtseinsgrad 52% 35%	27,0% 45,0%	7,0% 7,0%	3 Wochen	(+)	n. s.
			b) Sprachentwicklung 23% 39%	33,0 33,0%	20,0% 13,0%		- 	
			c) Kraft - oben 38% 35%	30,0% 33,0%	10,0% 17,0%		+ 	
Matthews (1976)	Dextran 40 5 % Glukose	52	Kein Unterschied - (Insgesamt betrachtet)			3 Wochen Nachuntersuchung nach 6 Monaten	-	n. s.
Gottstein (1976)	Dextran 40 Infusion nach Vasodilatation	202 226	59% 40%	6,0% 6,0%	1,0% 1,0%	?	?	n. s.
Kaste (1976)	Dextran 40 und Dexamethson 10% Glukose 5 % NaCL	20 20	70% 65%	20,0% 30,0%	25,0% 5,0%	29 Tage	-	n. s.

Tab. 6 Klinische Studien über den Effekt von Dextran 40 auf die Rückbildungsrate neurologischer Ausfälle beim akuten Schlaganfall

	Autor: Gilroy (1969)
Art der Studie	prospektiv, randomisiert
Zahl der Aktiv Ther. Patienten	46
Zahl der Kontrollgruppe	54
Art/Therapie d. Kontrollgruppe	5% Glukose
Zusätzliche Therapie der Dextran 40-Gruppe	nicht genannt
Therapiebeginn (nach Auftreten von Symptomen)	24-72 Stunden
Therapiedauer	3 Tage
Beobachtungszeitraum	10 Tage
Differenzierung der Infarkte nach Lokalisation u. Schwere	1.Verschl. d. A. carotis int. od. A. cer. med. 2.Generalisierte Atherosklerose ohne Nachweis eines Art. Verschlusses. (mittels Ateriographie)
Differenzierung nach Schweregrad neurolog. Symptome	ja, siehe folgende Aufstellung
Kriterien der neurol. Bewertung	Neurologische Bewertungstabelle mit max. 50 zu erreichenden Punkten: - geistige Verfassung und Sprache 12 - Gehirnnervenfunktion 12 - Reflexstatus 4 - mot. Funktionen 11 - Sinnesleistungen 6 - Abwesenheit v. zer. Anfällen 5 50
Differenzierung des Endergebnisses nach Art u. Ausmaß der zerebralen Ausgangssituation	vorhanden
Angaben über Todesursachen, Todeszeitpunkt	nicht genannt
Differenzierung nach Alter und Begleiterkrankungen	nicht genannt
Auschlußkriterien von Probanden	- RR 180 (syst.) - Erys/mm³ im Liquorpunktat 300 - manifeste Herz od. Niereninsuffizienz

Tab. 7a Beurteilungskriterien der besprochenen klin. Studie zur Frage der Wirksamkeit von Dextran 40 in der Therapie des akuten Schlaganfalles

	Autor: Spudis (1973)
Art der Studie	randomisiert
Zahl der aktiv ther. Patienten	30
Zahl der Kontrollgruppe	29
Art/Therapie der Kontrollgruppe	nicht genannt
Zusätzliche Therapie der Dextran 40 Gruppe	0
Therapiebeginn (nach Auftreten von Symptomen)	24 Stunden
Therapiedauer	3 Tage
Beobachtungszeitraum	3 Wochen
Differenzierung der Infarkte nach Lokalisation und Schwere	keine Differenzierung
Differenzierung nach Schweregrad neurol. Symptome	keine Differenzierung
Kriterien der neurol. Bewertung	- Bewußtseinszustand - Sprache - Kraft d. ob. u. unt. Extremitäten
Differenzierung des Endergebnisses nach Art u. Ausmaß der zerebralen Ausgangssituation	keine Differenzierung
Angaben über Todesursachen -Zeitp.	vorhanden
Differenzierung Nach Alter und Begleiterkrankungen	nein
Ausschlußkriterien von Probanden	- RR 200 (syst.) - insulinpflichtiger Diab. mell. - Emboliegefahr - Lungenerkrankungen - Nierenerkrankungen - Hinweis für intrakranielle Blutung

Tab. 7 b Beurteilungskriterien der besprochenen klin. Studie zur Frage der Wirksamkeit von Dextran 40 in der Therapie des akuten Schlaganfalles

	Autor: Matthews (1976)
Art der Studie	randomisiert
Zahl der aktiv ther.Patienten	52
Zahl der Kontrollgruppen	48
Art/Therapie der Kontrollgruppe Zusätzliche Therapie der	5 % Dextrose
Dextran 40 Gruppe	nicht genannt
Therapiebeginn (nach Auftreten von Symptomen	48 Stunden
Therapiedauer	3 Tage
Beobachtungszeitraum	3 Wochen 6 Monate (Nachuntersuchung-Blind)
Differenzierung der Infarkte nach Lokalisation und Schwere	1. Leichte Insulte 2. Schwere Insulte 3. Hirnstamminfarkte
Differenzierung nach Schweregrad neurol. Symtome	siehe folgende Aufstellung
Kriterien der neurol. Bewertung	- Bewußtseinslage - Kraft der Extremitäten - Vorhandensein v. homonymen Gesichtsfeldausfällen - Vorhandensein von abnormen Augenbewegungen
Differenzierung des Endergebnisses nach Art d. Ausmaß der zerebralen Ausgangssituation	vorhanden
Angaben über Todesursachen Todeszeitpunkt	genaue autoptische Angaben
Differenzierung nach Alter und Begleiterscheinungen	Nach Alter
Ausschlußkriterien von Probanden	- Erys/mm³ im Liquorpunktat 500 - Hinweis ein. frischen Herzinfarktes - Notwendigkeit einer sofortigen Antikoagulantienbehandlung (z.B. Mitralstenose m.Vorhofflimmern) - manifeste Herz- od. Niereninsuffiz.

Tab. 7c Beurteilungskriterien der besprochenen klin. Studie zur Frage der Wirksamkeit von Dextran 40 in der Therapie des akuten Schlaganfalles

	Autor: Gottstein (1976)
Art der Studie	retrospektiv
Zahl der aktiv ther. Patienten	202
Zahl der Kontrollgruppe	226
Art/Therapie d. Kontrollgruppe	Vasodilatantien (Aminophyllin, Aescin-Etaphyllin, Xantinolnicotinat)
Zusätzliche Therapie der Dextran 40 Gruppe	Digitalisierung
Therapiebeginn (nach Auftreten von Symptomen)	nicht genannt
Therapiedauer	nicht genannt
Beobachtungszeitraum	nicht genannt
Differenzierung der Infarkte nach Lokalisation und Schwere	keine Differenzierung
Differenzierung nach Schweregrad neurol. Symptome	keine Differenzierung
Kriterien der neurol. Bewertung	nicht genannt
Differenzierung des Endergebnisses nach Art u. Ausmaß der zerebralen Ausgangssituation	keine Differenzierung
Angaben über Todesursachen -Zeitp.	Aufteilung in - zerebral - kardial - verschiedene
Differenzierung nach Alter und Begleiterkrankungen	- Alter - Hypertonus/Normotonus - Diab. mell.
Auschlußkriterien v. Probanden	nicht genannt

Tab. 7d Beurteilungskriterien der besprochenen Klinischen Studie zur Frage der Wirksamkeit von Dextran 40 in der Therapie des Akuten Schlaganfalles.

	Kaste (1976)
Art der Studie	Doppel-Blind
Zahl der aktiv-ther. Patienten	20
Zahl der Kontrollgruppe	20
Art/Therapie d. Kontrollgruppe	Placebo
Zusätzlich Therapie der Dextran 40 -Gruppe	Dexametason
Therapiebeginn	24-48 Stunden
Therapiedauer	3 Tage
Beobachtungszeitraum	29 Tage
Differenzierung der Infarkte nach Lokalisation und Schwere	1. L?R Hemisphere, 2.A. car. int., A. cer. med., Untergruppe d.A. cer. med., nicht bekannt
Differenzierung nach Schweregrad neurol. Symtome	siehe folgende Aufstellung:
Kriterien der neurol. Bewertung	- Bewußtseinslage - geistige Verfassung - motorische Funktion jeder Extremität - Aphasie - Hirnnerverfunktion - Reflexstatus
Differenz. des Endergebnisses nach Art und Ausmaß der zerebralen Ausgangssituation	Keine Differenzierung
Angaben über Todesursachen, Todeszeitpunkt	Angaben der Todesursachen
Differenzierung nach Alter und Begleiterkrankungen	Keine Differenzierung
Ausschluß von Probanden	- akuter Herzinfarkt - schwere Hypertonie - Herz od. Niereninsuffizienz - Magen- oder Duodenalulcera neueren Datums - Schwere Psychiatrische Störungen - Systeminfektionen - Lumbalpunktat mit 300 Erys/c.mm

Tab. 7e Beurteilungskriterien der besprochenen klin. Studie zur Frage der Wirksamkeit von Dextran 40 in der Therapie des akuten Schlaganfalls

5. DER EINFLUSS DER VISKOSITÄT AUF DIE HIRNDURCHBLUTUNG

Da die Frage, ob allein die Senkung der Viskosität durch Hämodilution die Hirndurchblutung steigert, in fast allen Arbeiten im Mittelpunkt des Geschehens steht, soll sie hier noch einmal ausführlicher erörtert werden.
Der Einfluß der rheologischen Eigenschaften des Blutes auf die Hirndurchblutung läßt sich aus dem Hagen-Poiseuillischen Gesetz ableiten, welches lautet: die Durchblutung ist umgekehrt proportional zur Viskosität des Blutes.
Das Hagen-Poiseuillische Gesetz gilt jedoch nur für

1. Starre Röhren
2. Laminäre Strömungen
3. Homogene Flüssigkeiten
4. Benetzbare Wandungen

Da die Bedingungen 1-3 im Kreislauf nicht oder nur teilweise erfüllt werden, kann dieses Gesetz nur mit großen Einschränkungen auf die Hämodynamik im Gefäßsystem übertragen werden.
Unter Viskosität versteht man allgemein die Eigenschaft von Flüssigkeiten, der gegenseitigen laminären Verschiebung zweier benachbarter Schichten eine Kraft, die sogenannte "innere Reibung" entgegenzusetzen. Sie wird durch das Verhältnis zwischen einwirkender Kraft pro Flächeneinheit, d.h. der Scherkraft, und dem als Folge der inneren Reibung in den angrenzenden Flüssigkeitsschichten entstehenden Geschwindigkeitsgradienten definiert.
Blut verhält sich im Gegensatz zum Plasma nur im Bereich hoher Strömungsgeschwindigkeit (Schwergrad 40 sec^{-1}) als Newtonsche Flüssigkeit. Sinkt die Strömungsgeschwindigkeit innerhalb des Kreislaufes ab, so erfolgt unter Rouleaux-Bildung der Erythrozyten der Übergang vom Newtonschen zum Nicht-Newtonschen Strömungsverhalten. Aufgrund der zunehmenden inneren Reibung steigt die Viskosität nahezu exponentiell an. Es kommt zur Prästase und Stase. Der Blutstrom

setzt erst wieder ein, wenn ein kritischer Wert der Scherkraft, genannt Fließschubspannung erreicht ist. Sie ist u.a. eine Funktion des Hämatokrit - und Fibrinogengehalts, und kann somit durch Verminderung dieser Faktoren gesenkt werden.
Die Viskosität wird beeinflußt durch:

1. die Menge an Erythrozyten im Suspensionsmedium Plasma, d. h. dem Hämoglobingehalt und dem Hämatokrit.
2. Der Anteil hochmolekularer Proteinbestandteile, wie z.B. Fibrinogen, die an der Erythrozytenaggregation beteiligt sind.
3. Die Verformbarkeit der Erythrozyten.

Bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten Hämatokrit und somit erhöhter Viskosität einhergehen, wie bei der Polyzythamie und Polyglobulie zeigte sich eine signifikante Zunahme der TIA's (Transitorische ischämische Attacke) und der Hirninfarkte im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv (56, 131, 127). Die Hirndurchblutung ist bei Patienten mit Polyglobulie deutlich erniedrigt, bei Patienten mit verschiedenen Anämieformen dagegen erhöht, wobei der zerebrale Sauerstoff- und Glukoseverbrauch bei niedriger als auch bei hoher Durchblutung annähernd konstant bleiben (51).

Ettinger 1964 (35), Pilgeram (79), Hossmann (70) und Ott (96) fanden, daß bei zerebrovaskulären Erkrankungen der Hämatokrit zunimmt und eine Hyperkoagulabilität des Blutes entsteht. Nach der Framingham-Studie (75) ist bekannt, daß die Wahrscheinlichkeit, einen Schlaganfall zu erleiden, mit steigendem Hb-Gehalt des Blutes zunimmt. Sie ist für gesunde Männer und Frauen mit einem Hb über 14 g% doppelt so hoch wie bei niedrigem Hb. Dies bestätigte auch Chievitz et al. (25) bei Patienten mit Polyzythämie.
Beim Schlaganfall fand man eine signifikante Zunahme der Fibrinogenkonzentration um etwa 80% innerhalb der ersten

drei Tage nach Infarkteintritt (70). Ob die Gerinnungsveränderung im Sinne der Hyperkoagulabilität - bedingt durch Störung des dynamischen Gleichgewichts zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse - die Folge einer unspezifischen Streßreaktion sind, oder durch eine initiale Verbrauchskoagulapathie mit überschießender Synthese prokoagulatorischen Substanzen entsteht, bedarf noch der Klärung (71).

Gottstein und Held untersuchten im Jahre 1969 den Einfluß der induzierten Hämodilution mit Rheomacrodex auf die Hirndurchblutung. Die Versuche wurden bereits an anderer Stelle angesprochen. Die Hämodilution mit i.v. Infusionen von entweder 500 ml Rheomacrodex, Macrodex oder NaCl-Lösung innerhalb 40-60 Min. ergaben eine signifikante Senkung des Hämatokrits mit Rheomacrodex. Die Hirndurchblutung stieg signifikant an, die Sauerstoffverbrauchswerte ebenfalls, jedoch nicht statistisch signifikant. Die Durchblutungszunahme war sowohl bei Patienten mit normalen als auch bei solchen mit erniedrigten Ausgangsdurchblutungswerten nachweisbar. Infusionen ohne Blutverdünnungseffekt, wie z.B. Bluttransfusionen und i.v. Zufuhr von NaCl-Lösungen führen zu keiner Steigerung der zerebralen Durchblutung. Wood et al. (137) zeigten in einer tierexperimentellen Arbeit ebenfalls, daß Vollblutinfusionen nach Ligatur der Arteria cerebri media mit darauffolgenden ca. 10% Hemisphäreninfarkt, die regionale zerebrale Durchblutung nicht steigern können. Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß eine Blutvolumenzunahme alleine nicht in der Lage ist, die Hirndurchblutung zu steigern, sondern daß hier die Viskositätsabnahme im Vordergrund steht. Neuere Untersuchungen dieser Autoren (138) zeigten ebenfalls signifikante Zunahmen der regionalen Hirndurchblutung im Gebiet der verschlossenen Art. cer. med. bei Hunden nach Gabe von niedermolekularem Dextran. Die ebenfalls schon erwähnte Arbeit von Heiss et al. (63) zeigte eine Durchblutungssteigerung nach Infusion von Rheomacrodex sowohl global als auch regional, wobei die Zunahme in

ischämisch geschädigten Gebieten besonders stark ausgeprägt war.
Heiss postuliert, daß durch Verlängerung der Viskositätsminderung eventuell eine Verbesserung der Ergebnisse der Dextrantherapie beim Schlaganfall erreicht werden kann. Die Viskosität nimmt bei niedrigen Schergeschwindigkeiten (d.h. die Geschwindigkeit, mit der aneinandergrenzende Schichten bei laminärer Strömung aneinander reiben) nach Dextraninfusion um etwa 20% ab. Diese Wirkung hält aber nur maximal 2 Stunden nach Infusionsende an (62).

Die Fragestellung der folgenden klinischen Arbeit ist anders als die der vorher zitierten Studien. Hier geht es nicht um die grundsätzliche Frage, ob die Gabe von niedermolekularem Dextran bei Patienten nach Schlaganfall im Vergleich zu einer Kontrollgruppe wirksam ist, sondern ob eine Verlängerung der Viskositätssenkung erfolgreicher ist als die nur kurz anhaltende Viskositätserniedrigung nach alleiniger Gabe von Rheomacrodex.
Hossmann et al. (71) führten eine kontrollierte randomisierte Studie durch, in der die Blutviskosität zusätzlich durch Gaben von Ancrod, dem Gift der malayischen Viper, über eine Fibrinogensenkung vermindert wurde. Patienten, deren neurologische Symptomatik innerhalb der letzten 36 Stunden begonnen hatte, wurden randomisiert zwei Gruppen zugeteilt. Mittels CT wurden Patienten mit blutigen Insulten ausgeschlossen, ferner solche mit maligner Hypertonie, akutem Herzinfarkt, Nieren- und Leberinsuffizienz. Die eine Gruppe erhielt niedermolekulares Dextran, die andere niedermolekulares Dextran und Ancrod, wodurch der Fibrinogengehalt auf 100-150 mg% gesenkt und eine Viskositätsabnahme auf 45% erreicht wurde. Es fanden sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Plasmingehalts, der Hb- und Hämatokritabnahmen und der globalen Koagulationstests (Quick, PTT, TT). In der Ancrodgruppe fand man

lediglich eine Verminderung der Faktoren X und XII. Nach 15 Tagen klinischer Beobachtung wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden. Es heißt, daß sich die Ancrodgruppe rascher besserte, ohne daß jedoch die Kriterien der Besserung aufgeführt werden. Daraus folgt, daß im klinischen Versuch nicht bewiesen werden konnte, daß die Änderung der Blutviskosität allein den Krankheitsverlauf von Patienten nach ischämischen Insult verbessern kann, während experimentell deutlich gezeigt werden konnte, daß eine Viskositätsabnahme die Hirndurchblutng fördert. Allein aufgrund der experimentellen Ergebnnisse wurde die Therapie mit Rheomacrodex als Standardtherapie für Patienten mit ischämischen zerebralen Insulten eingeführt.

6. EINFLUSS DES ZEITPUNKTES VON EINTRITT DER ERSTEN ZEREBRALEN SYMPTOME BIS THERAPIEBEGINN AUF DIE KLINISCHEN ERGEBNISSE

Bekanntlich ist die Toleranz von Nervenzellen gegenüber Ischämie eher gering. Die normale Durchblutung beträgt in der Hirnrinde beträgt ca. 80 ml/100 g/ Min. Sinkt die Durchblutung unter 20 ml/100 g/Min. treten irreversible funktionelle Ausfälle auf, die anhand einer EEG - Verlangsamung sichtbar gemacht werden können. Sinkt die Perfusion unter 15 ml/ 100 g/Min. so wird das EEG flach, d.h. evozierte Potentiale sind nicht mehr auslösbar (17).
Sinkt die Durchblutung weiter ab, treten in Abhängigkeit der Ischämiedauer irreversible morphologische Schäden auf. Es ist prinzipiell möglich, daß Gehirnzellen bei stark beeinträchtigter Funktion lebensfähig bleiben und nach Verbesserung der Durchblutungssituation ihre normale Funktion wieder aufnehmen.
1/10 der normalen Durchblutung ist notwendig für die Erhaltung der Substanz, während 9/10 für die Funkton der zentralnervösen Gewebes benötigt wird. Hier werden von Autor zu

Autor sehr diffuse, unterschiedliche Grenzen angegeben.
Man kann jedoch davon ausgehen, daß eine Durchblutung von 10-15 ml/100 g/Min. ausreichen kann, um den Erhaltungsumsatz zu gewährleisten.
Nach völliger Blutsperre erlöschen die Funktionen nach 8-12 Sekunden. Nach 3-4 Minuten Stase kommt es zu irreversiblen morphologischen Schäden (111).
Beim Auftreten erster neurologischer Symptome kann zunächst nicht gesagt werden, welchen Verlauf die zerebrale Ischämie nehmen wird, d.h. handelt es sich um eine/n

- TIA = transitorisch ischämische Attacke, deren Dauer wenige Minuten bis zu 24 Stunden betragen kann (bis zur vollständigen Rückbildung).
- PRIND = prolongierter reversibler ischämischer Insult, dessen Dauer bis zur Rückbildung der neurologischen Ausfälle wenige Tage (1-2 Tage) beträgt.
- Hirninfarkt mit zunehmender Symptomatik/"progressive stroke".
- Hirninfarkt mit bleibenden Ausfällen/"completed stroke".

Für die Prognose der akuten Ischämie ist die Frühbehandlung ausschlaggebend, mit dem Ziel, möglichst viel funktionsfähiges Hirngewebe zu erhalten.
Das Randgebiet des Nekroseherdes ist gefährdet durch das rasch entstehende ischämiebedingte Ödem, durch intravaskuläre Zellaggregate, Stasen und frische Thromben. Das Hirnödem entsteht zytotoxisch durch Gewebszerfall, Freisetzung von Milchsäure u. a. Metaboliten sowie vasogen durch Permeationsstörung der Gefäßwände und - membranen im Mikrozirkulationsbereich. Diese Faktoren führen zu einer raschen Ausbreitung des Infarktbereiches und der neurologischen Symptomatik.
Eine kausale Therapie muß frühzeitig einsetzen, um die Durchblutung der Randbezirke zu verbessern, eine Ausdehnung des thrombotischen Geschehens zu verhindern und dem

Fortschreiten des Ödems vorzubeugen.
In den hier besprochenen klinischen Untersuchungen setzt die Therapie meistens erst nach 24 Stunden ein. Der hier aufgeführte Grund des späten Therapiebeginns besteht darin, TIA`s auszuschließen. Es war der Anspruch, nur Hirninfarkte mit zunehmender Symptomatik und mit bleibenden Ausfällen zu erfassen.
PRINDS werden jedoch nicht ausdrücklich ausgeschlossen.
Ein weiterer Grund für den relativ späten Einsatz einer Infusionstherapie mit niedermolekularem Dextran in der klinischen Situation besteht darin, daß mögliche Kontraindikationen, wie die Gefahr einer intrazerebralen Blutung, Blutungsanomalien, Herz- und Niereninsuffizienz sowie Hypertonien über 160 mm Hg syst. ausgeschlossen werden müssen.
Es besteht häufig ein langer Zeitraum zwischen Einsetzen der ersten neurologischen Symptome und Krankenhauseinweisung, insofern ist eine genaue Zeitangabe nur selten zu eruieren.
Vergleicht man die experimentellen Arbeiten zu diesem Thema mit den klinischen, so stellt man fest, daß hier die Therapie stets sofort nach Verschluß eines Gefäßes eingesetzt hat. Daß die experimentellen Versuche bessere Ergebnisse hervorbringen konnten, erklärt sich teilweise aus dem oben Beschriebenen.

7. WEITERE ANWENDUNGEN VON DEXTRAN 40

7.1. VOLUMENSUBSTITUTION

In erster Linie finden Dextrane, wie schon erwähnt, als Volumenexpander in der Behandlung der Hypovolämie Verwendung. Im Vergleich zum Macrodex (d.h. Dextran mit einem durchschnittlichen MG von 60 000) besteht der große Nachteil des niedermolekularen Dextrans in seiner relativ kurzen intravasalen Verweildauer von 2-3 Stunden. Der Vorteil liegt in der Förderung der Mikrozirkulation aufgrund der bereits besprochenen Ergebnisse.

Aufgrund der inhomogenen Molekulargewichtsverteilung von Dextran 40 ändert sich die Verteilung in der Blutbahn sofort nach Infundieren der Substanz. Deshalb kann die effektive intravasale Volumenwirkung nicht mit hinlänglicher Sicherheit aufgrund von in vitro Bestimmungen vorausgesagt werden. Das bedeutet, daß die tatsächliche Wirkung dieser kolloidalen Infusion nur durch kleinste Messungen zu ermitteln ist. Halmagyi (57) schreibt in seiner Arbeit zur Verweildauer kolloidosmotischer Infusionen, daß 10%iges Dextran 40 für die Erstbehandlung von Patienten im Schock nicht zu empfehlen sei, da eine unkontrollierte initiale Volumenwirkung auftritt, die die Gefahr des Lungenödems in sich birgt. (Weiteres hierzu im Kapitel Nebenwirkungen).

Auch Data (26) gibt anderen Volumenersatzmitteln den Vorrang vor Dextran 40 in der Schockbehandlung, da es trotz bekannter Vorzüge dieser Substanz keine kritischen Untersuchungen gäbe, die eine Zunahme der Überlebenschance der mit Rheomacrodex therapierten Schockpatienten im Vergleich zu anderen Volumenexpandern beweist.

Ring und Messmer (104) geben trotz bekannter Risiken nach wie vor Dextran 40 gegenüber anderen Volumenersatzmittel den Vorzug, da es bislang kein anderes Kolloid mit thromboseprophylaktischem Effekt gibt.

7.2. THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE

In der Thromboembolieprophylaxe macht man sich die rheologischen Eigenschaften des Dextrans zunutze. Die Vorteile gegenüber anderen prophylaktischen Substanzen liegen nach Ring und Messmer (104) in der gleichzeitigen Volumensubstitution, in der Einfachheit der Anwendung, der Tatsache, daß keine Laboruntersuchugnen erforderlich sind und den niedrigen Kosten dieser Therapie. Die Komplikationen seien nach Ansicht dieser Autoren stets beherrschbar.
Niedermolekulares Dextran beeinflußt die Faktorenkomplexe, die an der Thromboseentstehung beteiligt sind. Laut Virchowscher Trias sind dies:

- Veränderung der Blutzusammensetzung (Aktivierung der Plättchen, Hyperkoagulabilität, Viskositätserhöhung)
- Änderung der Strömungsgeschwindigkeit (Blutstase, Strömungsprofil)
- Thrombophilisierende Veränderungen der Gefäßwände

Die Blutstömung wird nach Dextraninfusion verbessert. Es kann eine Vermehrung des Herzzeitvolumens und der peripheren Durchblutung nachgewiesen werden. Bei Blutstase entsteht eine höhere Konzentration an aktiven Intermediärprodukten der Blutgerinnung, deren Abtransport nicht mehr gewährleistet ist. Dadurch erhöht sich die Thrombosebereitschaft.

Die Abnahme der plasmatischen Gerinnungsfaktoren, sowie die Tatsache, daß Dextran 40 eine monomolekulare Umschichtung der Erythrozyten, Thrombozythen und Gefäßindothelien bewirkt, führen zu einer Thromboseverminderung.

Die Beurteilungen von Rheomacrodex in der intra- und postoperativen Thrombosemboliepropbylaxe sind uneinheitlich. Aus 28 von Gruber (56) analysierten prospektiven, kontrollierten und randomisierten Studien geht hervor, daß die Häufigkeit postoperativer tiefer Venenthrombosen (TVT) bei allgemeinen

chirurgischen Patienten ohne medikamentöse Prophylaxe bei 35% lag. Durch Rheomacrodexgabe konnte die Inzidenz von Thrombosen und Lungenembolien signifikant gesenkt werden. Evarts und Feil (36) fanden in ihrem Patientengut eine Senkung der Thromboseraten von 56% auf 6%. Salzmann et al. (74) stellten eine Abnahme von 34% auf 10% fest, Jansen (74) von 10% auf 4% und Huttmann fand eine Abnahme von 13% auf 3% (72).

Dem widersprechen die Ergebnisse von Bronge (18) und Renney (100), die keinen signifikanten thrombosesenkenden Effekt beobachteten.

Die Gefahr der teilweise lebensbedrohlichen Dextran induzierten anaphylaktoiden Reaktion veranlaßte einige Autoren, z.B. Data (28) von der Anwendung von Dextran 40 auch bei dieser Indikation abzuraten, solange andere ungefährlichere Substanzen zur Verfügung stehen.

Da es in der Zwischenzeit zur Entwicklung einer Haptenprophylaxe gekommen ist, die, wenn als Vorinjektion verabreicht, in der Lage ist, die anaphylaktoide Reaktion zu verhindern, wird das Argument der zu großen Risiken dieser Therapie abgeschwächt. Hier kann aber das Pro-Argument von Ring und Messmer, die von niedrigen Kosten der Dextran 40 - Infusion sprechen, nicht mehr standhalten, da die zusätzlichen Kosten der Haptenhemmung die Wirtschaftlichkeit sehr in Frage stellen (hierzu s. 8.1.5.).

7.3. DEXTRAN 40 IN DER THERAPIE DES AKUTEN HERZINFARKTS

Langsjoen (79) untersuchte die Wirkung von Rheomacrodex auf den Verlauf des akuten Herzinfarktes. Er äußerte sich sehr zurückhaltend. Da man beim Herzinfarkt meistens intravasale Gerinnung mit Mikrothrombenbildung beobachtet, versuchte man, diesem Geschehen mit niedermolekularem Dextran entgegenzuwirken. Es zeigte sich, daß die intravasale Gerinnung einen entscheidenden Faktor im Verlauf des Herzinfarktes darstellt und daß deren Beherrschung durch Rheomacrodexgabe

[illegible]

Eine neuere Arbeit von Rieger (103a) sieht die koronare Herzkrankheit als Kontraindikation für die Hämodilutionstherapie an. Folgende pathophysiologischen Überlegungen zwingen zur Vorsicht:
Obwohl anzunehmen ist, daß das Herz ähnlich wie andere Organe durch die Viskositätsminderung besser perfundiert wird, so steht fest, daß das Herz nach Hämodilution aufgrund eines erhöhten Schlagvolumen eine größere Arbeit verrichten muß. Intraoperative Beobachtungen an Patienten mit Angina pectoris zeigten nach intraoperativer Dilution mit Senkung des HKT von 0,43 auf 0,28 l/l bei 3 von 5 Patienten Zeichen zunehmender linksventrikulärer Dysfunktion. Anscheinend kann der Anstieg des Sauerstoffbedarfs bedingt durch die Abnahme der Sauerstoffträger durch Hämodilution bei Koronarkranken nicht allein durch den Anstieg des Schlagvolumens kompensiert werden. Insofern ist die Gabe von Rheomacrodex beim Herzinfarkt eher fragwürdig.

7.4 PERIPHERE DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN

Skalkeas et al. (118) behandelten 36 Patienten mit hochgradigen Ischämien aufgrund von chronisch arteriellen Verschlüssen, akutem Arterienverschluß oder arteriellen Verletzungen mit niedermolekularem Dextran. Die Infusion dauerte mindestens 5 Tage. Man untersuchte die arterielle Durchblutung vor, während und nach Behandlung anhand von klinischen Untersuchung, Plethysmographie und Schätzung der Hauttemperatur. Es ergab sich eine vorrübergehende Besserung. Die Ergebnisse nach einem Monat bis zu einem Jahr zeigten keine Wirksamkeit von Rheomacrodex. Andere Autoren (49a) fanden ermutigendere Ergebnisse bei Untersuchungen über den Einfluß der induzierten Hämodilution mittels Dextran-infusionen auf die Durchblutung zirkulationsgestörter Gefäßabschnitte. Man konnte zeigen, daß die arterielle und venöse Durchblutung in poststenotischen Gefäßabschnitten durch die Blutverdünnung gebessert wird. Laut Hagen-

Poiseuilleschem Gesetz wirkt sich jede Verminderung der Viskosität günstig auf die Zirkulationsgröße aus. Der Einwand, daß die erniedrigte Sauerstoffsättigung des verdünnten Blutes die Sauerstoffversorgung des Gewebes gefährdet konnte widerlegt werden, da es bei gesteigerter Durchblutung trotz verminderter Erythrozytenzahl pro Volumeneinheit zu einer Zunahme der durchströmenden Erythrozyten kommt, solange der Hämatokrit 33% nicht unterschreitet (128).
Gottstein (49a) untersuchte bei Gefäßgesunden und bei Patienten mit teilkompensiertem Verschluß der Arteria femoralis die Durchblutung der Unterschenkel vor und nach Infusion von 500 ml Rheomacrodex. Er zeigte, daß die Rheomacrodex-Infusion in beiden Gruppen die Ruhedurchblutung und reaktive Hyperämie statistisch signifikant bessern konnte während der Hämatokrit abfiel. Die Messungen erfolgten aber nur bis zu 60 Min. post infusionem. Insofern wird keine Aussage über die Langzeitwirkung gemacht.

7.5 EXTRACORPORALER KREISLAUF-HÄMODILUTION MIT DEXTRAN 40

Long et al. (87) verglichen Dextran 40 mit anderen Substanzen zur Hämodilution und fanden, daß während und nach Perfusion Dextran 40 die geringste Zerstörung der Erythrozyten und Thrombozyten bewirkte, daß die "Geldrollenbildung" vermindert wurde und daß keine Serumhepatitisgefahr bestand. Trotz dieser Vorteile wird auf dem Gebiet der Blutverdünnung im extrakorporalen Kreislauf anderen Substanzen der Vorrang gegeben, da die Gefahren verstärkter Blutungsneigung und anaphylaktischer Reaktionen zu groß erscheinen.

8. NEBENWIRKUNGEN DES DEXTRAN 40 UND DEREN MÖGLICHE PROPHYLAXE

8.1. DIE DEXTRAN-INDUZIERTE ANAPHYLAKTOIDE REAKTION

In den letzten Jahren häuften sich die Meldungen über teils tödliche Nebenwirkungen nach Rheomacrodexgabe.
Die gefährlichste Nebenwirkung stellt die Überempfindlichkeitsreaktion in Form einer Anaphylaktoidreaktion, "Dextran-induzierte anaphylaktoide Reaktion"= DIAR dar.
Diese seltene, jedoch schwere Nebenwirkung nach Infusion von Dextranlösung hat in den vergangenen zehn Jahren zu intensiver Forschungsarbeit bezüglich der Pathomechanismen und der möglichen Verhütung dieser Reaktionen geführt.
Niedermolekulares Dextran wird in Situationen angewandt, in denen eine Kreislaufinsuffizienz schon vorhanden ist, so beim hypovolämischen Schock, in der Anwendung zur Blutverdünnung im extrakorporalen Kreislauf, in der peripheren Gefäßchirurgie und natürlich beim Schlaganfall. Wenn nun zusätzlich eine anaphylaktoide Reaktion auftritt, besteht die verstärkte Gefahr eines schweren Kreislaufkollapses, der aufgrund der Ausgangssituation eventuell nicht gleich als solcher erkannt wird.

8.1.1. INZIDENZ DER DIAR

Es besteht mit Sicherheit eine große Diskrepanz zwischen der veröffentlichten und der tatsächlichen Inzidenz von DIAR. Die Meldungen über DIAR schwanken zwischen 0,03% und 4,7%, die schweren Reaktionen werden mit 0,008% und 0,6% angegeben. Es handelt sich bei diesen Studien um sehr unterschiedliche Modelle, die teils retrospektiv, teils prospektiv, als Doppelblindversuch usw. angelegt sind. Es wurden unterschiedliche Kriterien zur Klassifikation der Symptome herangezogen. Die Zahlen werden teils pro Infusionsmenge, teils pro Patient angegeben.
Die bisher größte prospektive Studie von Ring (105) bezieht sich auf 100 000 Infusionseinheiten, die in 31 Krankenhäu-

sern appliziert wurden. Gefunden wurde eine Reaktionsfrequenzvon 0,032% für Dextran 40.
Ring und Messmer (104) kommentieren einen von ihnen erstellten Bericht über anaphylaktoide Reaktionen nach Infusion kolloidaler Volumenersatzmittel folgendermaßen:
"Ein entscheidendes Problem bei der Beurteilung der echten Inzidenz mitgeteilter Komplikationen ist darin zu sehen, daß aus den Mitteilungen der Autoren, auch aus den Zusammenstellungen der deutschen Arzneimittelkommission die tatsächliche Häufigkeit nicht abgeleitet werden kann, da in der Regel Fallzahlen mitgeteilt werden, das entsprechende Gesamtkollektiv jedoch nicht bekannt ist, außerdem die für verwertbare Studien zu fordernden Kriterien praktisch in keinem Fall zur Anwendung kommen.
Es ist nicht möglich, absolut verläßliche Angaben zu machen. Was die einzelnen Indikationen anbelangt, so ist es völlig unmöglich, abzuschätzen, ob und welche Unterschiede in der Inzidenz sich hier ergeben."

8.1.2. SYMPTOME DER DIAR

Zunächst sei der Begriff der anaphylaktoiden Reaktion erklärt:
Man versteht darunter die Überempfindlichkeitsreaktion, die dem Bild einer klassischen Anaphylaxie entspricht, an der jedoch keine immunologischen Vorgänge im Sinne einer Antigen-Antikörperreaktion beteiligt sind.
Das klassische Erscheinungsbild der DIAR variiert von harmlosen Hauterscheinungen bis hin zum schweren Kreislaufkollaps. Man teilt die Reaktionen je nach Schweregrad in vier Kategorien ein:

- Grad I: Hauterscheinungen, Fieber
- Grad II: Nicht lebensbedrohliche hämodynamische Störungen, gastrointestinale Effekte, Dyspnoe
- Grad III: lebensbedrohliche Zustandsbilder mit Schock und schwerem Bronchospasmus

- Grad IV: Herz- und Atemstillstand

(nach Ring und Messmer)

Es besteht weder eine Alters- noch eine Geschlechtsdisposition. Bei den Patienten mit Grad I-Reaktionen zeigte sich bei 40-50% eine allergische Disposition in der Anamnese. Dies war bei Grad II-IV nicht häufiger der Fall als in der Durchschnittsbevölkerung. Der Verlauf der akuten Nebenreaktion ist nicht vorhersehbar, d.h. eine leichte urtikarielle Reaktion kann jederzeit in eine schwere Kreislaufdekompensation übergehen. Die Symptome können auch von Anfang an kombiniert auftreten. Die schweren DIAR beginnen meist schon nach Infusion weniger Milliliter, so daß während der initialen Infusion stets äußerste Aufmerksamkeit auf den Patienten gerichtet werden muß.
Das klassische Vollbild entspricht dem Vollbild des anaphylaktischen Schocks: Unruhe und Erregung, Exantheme, Urtikaria, Quinke-Ödem, präkordiales Spannungsgefühl, Atembehinderung und schwerer Kreislaufkollaps kennzeichnen den Zustand.

8.1.3. PATHOMECHANISMEN DER DIAR

Die Pathomechanismen der Unverträglichkeitsreaktionen waren in den letzten zehn Jahren Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten.
Auf Seiten des Präparates spielen das Molekulargwicht, der molekulare Verzweigungsgrad und die Molekulargewichtsverteilung eine entscheidende Rolle.
Auf Seiten des Patienten sind es Dextran-reaktive Antikörper, die Freisetzung vasoaktiver Mediatoren und die Aktivierung des Komplementsystems, die das Geschehen beeinflussen.
Je niedriger das Molekulargewicht, desto geringer die antigene Potenz. Das gleiche gilt für die Anzahl der Seitenketten. Je mehr 1,6- und je weniger 1,4-Glucosidbindungen des Dextran enthält, desto weniger wirkt es sensibilisie-

rend. Man nahm lange Zeit an, daß kontaminierende Makromoleküle einen entscheidenden Faktor in der Überempfindlichkeitsreaktion spielen. Durch verbesserte Reinigungsverfahren gelang es, die verbleibenden Makromoleküle zu entfernen. Dies blieb jedoch ohne Erfolg auf die Frequenz der Nebenwirkungen, so daß deren Beteiligung an dem Geschehen als ausgeschlossen gelten kann.

Die schwere DIAR kann durch eine klassische, Ig E-bedingte Reaktion nicht erklärt werden. Wie beschrieben, ist eine allergische Disposition bei Grad I-Patienten eruierbar, die möglicherweise durch orale Sensibilisierung und Kreuzreaktionen gegen bakterielle Antigene zustande kommt.
In der passiven Hämagglutination konnten Antidextran-Antikörper der Klassen Ig G und Ig M nachgewiesen werden, die offensichtlich pathogenetisch für die schweren Reaktionen von großer Bedeutung sind.
In der Untersuchung von Hedin et al. (61) konnten bei allen Patienten mit Grad III- oder Grad IV-Reaktionen hohe Antidextran-Antikörpertiter nachgewiesen werden. Ihr Vorhandensein spricht für eine vorausgegangene Immunisierung, entweder durch Dextran selbst oder durch kreuzreagierende bakterielle Polysaccharide.
Hohe Antidextran-Antikörper (Dextran-reactive-antibodies = DRA) der Gruppe Ig G treten bei 4% der Normalbevölkerung, dagegen bei 80% der Patienten, die eine DIAR entwickelten, auf.
Die Infusion von Dextran bei Patienten mit hohem Ig G-DRA-Titer führt zu einer Immunkomplexaktivierung, in dem Dextranmoleküle als multivalente Antigene mit dextranreaktiven Antikörpern reagieren. Die so gebildeten Präzipitate und Immunkomplexe führen zu einer Freisetzung vasoaktiver Mediatoren. Aus Tierversuchen weiß man, daß das Vorkommen hoher DRA-Titer auch genetisch bedingt sein kann (11).
Präparat Patient

PRÄPARAT	PATIENT
Dextran Struktur Dextran-Molekülgewicht Physikalisch-Chemischer Zustand Spuren von hochmolekularen Verunreinigungen	Dextranreaktive Antikörper Direkte Freisetzung von Mediatoren Kompliment-Aktivierung Abnormitäten von Plasmaenzym-Systemen
Anaphylaktoide Reaktion	

Tab. 8 Schematische Übersicht potentieller Faktoren für die Auslösung einer DIAR

8.1.4. ALLGEMEINE PROPHYLAXE DER DIAR

Folgende Maßnahmen sollten stets bei Infusion von Dextranen getroffen werden;

- ununterbrochene Überwachung des Patienten während der ersten zehn Minuten nach Infusionsbeginn durch kompetentes Personal
- ausreichende Information des ärztlichen und nichtärztlichen Personals über die Art und Schwere der möglichen anphylaktischen Reaktion und über die sofortige Notfalltherapie
- Bereitstellung eines Notfallsets mit entsprechenden Geräten und Medikamenten.

8.1.5. HAPTENHEMMUNG

Aufgrund der Korrelation zwischen hohen Antidextran-Antikörpern und den schweren Grad III- oder Grad IV-Reaktionen schlug man das Prinzip der Haptenhemmung zur Verhütung von DIAR vor, da dies eine Möglichkeit darstellt, in die Immunkomplexbildung einzugreifen.

Unter dem Begriff Hapten versteht man eine Substanz, die sich an spezifische Antikörper bindet, ohne eine Antikörperbildung zu bewirken. Je nach Anzahl der antigenen Determi-

nanten spricht man von mono- bzw. multivalenten Haptenen. Mulitvalente Haptene können wie jedes Antigen Verbindungen zwischen Antikörpern herstellen, um so wieder als Antigene zu wirken. Monovalente Haptene setzen sich nur an eine einzelne Stelle des Antikörpers und verhindern so Immunkomplexbildungen durch konkurrierende Bindung.
In vivo Versuche zeigten, daß das optimale Molekulargewicht für ein Haptendextran für klinische Anwendungen bei 1000 liegt, was einem Dextranfragment von 6 Glucoseeinheiten entspricht. (Dextran 1).
Zur Prüfung der Haptenprophylaxe wurden zwei Tiermodelle am Hund und am Meerschweinchen entwickelt, deren Ergebnisse so vielversprechend waren, daß 1978 die erste klinische Versuchsreihe mit Dextran 1 begann:
20 nl Dextran 1 werden 2 Minuten vor Macrodex- oder Rheomacrodex injiziert. Es gibt auch die Möglichkeit, Dextran 1 als Zusatz zur Infusion zu geben. Bei der Versuchsreihe stellte sich jedoch heraus, daß nur die Vorinjektion in der Lage ist, die schwere DIAR zu verhindern (114).
Diese Studie wurde an 60.485 Patienten durchgeführt. Man beobachtete keine Grad IV-Reaktion. Die Inzidenz der Grad II-Reaktion lag bei 1:23 000. Die leichten Reaktionen konnten nicht verhindert werden, was eventuell dafür spricht, daß ein anderer Mechanismus dafür verantwortlich ist.
Da die Wirksamkeit dieser Prophylaxe als erwiesen erscheint, kann die Dextrangabe mit einer Vorinjektion von Dextran 1, im Handel als Promit® , wesentlich verbessert werden.

8.2. NIERENFUNKTIONSSTÖRUNG

Normalerweise führt die Gabe von niedermolekularem Dextran zu einer Diuresesteigerung. Über irreversibles Nierenversagen nach Gabe von Dextran 40 wurde in einigen Veröffentlichungen berichtet (86, 92). Man fand eine osmotische Diurese sowie histologisch eine Vacuolisierung der Tubuluszellen.

Die sehr schnell renale Ausscheidung von niedermolekularem Dextran führt besonders bei vorher nicht korrigierter Dehydratation zu einem massiven Viskositätsanstieg. Das spezifische Gewicht des Urins kann ansteigen bis auf Werte von 1100 (85). Der Urin ist dann so zäh, daß er selbst mit einem dicken Katheter kaum aus der Niere zu entfernen ist. Die Tubuluszellen und Gefäßknäuel der Glomeruli werden komprimiert und es kommt zu Veränderungen im Sinne einer osmotischen Nephrose. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit nephrologischen Vorschäden geboten. Mailloux et al. (86) berichten von 14 Patienten mit akutem Nierenversagen nach Dextran 40-Gabe zur Behandlung schwerer peripherer Durchblutungsstörungen.

Bei Patienten mit Arteriosklerose der großen und kleinen Gefäße besteht die Gefahr der Nierenarterienstenose. Da hier meist eine Minderdurchblutung der Niere vorliegt, besteht die erhöhte Gefahr eines Nierenversagens nach Dextraninfusion. Die wiederholte Infusion bewirkte vor allem bei diesen Patienten eine signifikante Abnahme deR PAH-Clearance.

Morgan (92) beschreibt drei Fälle von akutem Nierenversagen nach Dextran 40-Gabe. All diesen Patienten gemeinsam war eine generalisierte Arteriosklerose, aber ohne Nachweis einer Nierenbeteiligung. Die Nierenbiopsie nach Rheomacrodex zeigte Veränderungen im Sinne einer osmotischen Diurese. Thomas und Silva (126) zählen 50 Fälle von akutem Nierenversagen nach Dextran 40-Gabe auf. In der Herzinfarktstudie von Langsjoen (112) beschreibt der Autor bei 6 Patienten hydropische Veränderungen im proximalen Tubulus und Oligurien, die er mit dem hohen spezifischen Gewicht in Zusammenhang bringt. Alle Autoren brachten das Nierenversagen mit der Abnahme des Perfusionsdrucks in Verbindung, wobei die Ursache dafür in den arteriosklerotisch veränderten Gefäßen gesehen wird.

Die Abnahme des Filtrationsdruckes zusammen mit der Zunahme der Viskosität führt zu einer tubulären Blockade.

Thomas und Silva empfehlen die stündliche Kontrolle der Urinausscheidung sowie des spezifischen Gewichts und eine entsprechende Dosisanpassung.
Es muß vor Dextrangabe eine bestehende Dehydrierung stets ausgeglichen werden und eine Überprüfung der Nierenfunktion stattfinden (3).
Auch ohne vorher bestehende Dehydrierung oder erkennbare Nierenkrankheit ist eine reversible oder irreversible Dextranniere zu beobachten (85).
Der Einsatz von Dextran 40 in der Schlaganfalltherapie geschieht zum wesentlichen Teil bei Patienten, die an mäßig bis schweren arteriosklerotischen Veränderungen leiden. Bezüglich der Nierenfunktionsstörung nach Rheomacrodex-Gabe zeigte sich, daß speziell Patienten mit arteriosklerotischen Veränderungen von dieser Nebenwirkung betroffen sind. Das akute Nierenversagen kann nicht durch vorhergehende Nierenfunktionsprüfungen ausgeschlossen werden.

8.3. KREISLAUFÜBERLASTUNG

Die Gefahr der akuten Kreislaufüberlastung ist nach Gabe von Dextran 40 besonders groß, da es als Plasmaexpander durch Wasserentzug aus dem Interstitium das intravasale Volumen um einen Betrag vergrößert, der die Infusionsmenge übertrifft. Deshalb ist stets eine Überwachung des Patienten wegen der Gefahr sich entwickelnder Lungenödeme durchzuführen. Der zentrale Venendruck muß besonders bei Patienten mit Herzinsuffizienz überwacht werden. Druck- und Volumenarbeit des Herzens steigen mit der verbesserten Hämodynamik an, dabei muß das Myokard seinen Sauerstoffbedarf aus einer reduzierten Transportkapazität des Blutes decken. Bei Koronarkranken kann die entstehende Hypoxie kaum kompensiert werden. Die Komplikationsrate kann besonders bei Myocardinfarkt nach Gabe von 500 ml Dextran 40 pro 24 Stunden erhöht werden (14). Insofern stellt die Herzinsuffizienz sowie die latente Koronarsklerose eine relative Kontraindikation dar.

8.4. HAMÖSTASESTÖRUNGEN

Das Gerinnungssystem wird von Dextran deutlich beeinträchtigt. Höchstdosen von 1,5-2,0 g/kg/die sollten nicht überschritten werden. Dies gilt besonders für die Schockbehandlung, da es hier zu einer Addition von Gerinnungsstörungen kommen kann. Es seien kurz die Einzelwirkungsfaktoren wiederholt (8):

- eine Funktionsbeeinträchtigung der Thrombozyten durch "coating", eine Umhüllung mit einer monomolekularen Kolloidschicht, was zur Aggregationshemmung und zur Minderung der Freisetzung von Plättchenfaktor III führt mit Reduktion der Prothrombinaktivierung.
- eine Verminderung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII, VIII, IX und X, was früher als Aktivierung des Gerinnungssystems mit leichtem Verbrauch, jetzt eher als Präzipitations-Komplexbildung zwischen Gerinnungssystem und Kolloid gedeutet wird.

Nach 2 g/kg = 20 ml/kg oder mehr wird die Gerinnselbildung im extrakorporalen Kreislauf beeinträchtigt, und der postoperative Blutverlust steigt an (85).Die Gerinnungsstörung ist somit dosisabhängig. Nach klinisch relevanten Konzentrationen (Tagesdosis ca. 500 ml) wurden Fibrinolyse und Plättchenadhäsion reduziert.

Eine Verlängerung der Blutungszeit nach Gabe von Dextran wurde von einer Anzahl Autoren bestätigt (9). Je höher das Molekulargewicht desto länger die Blutungszeit (24).

Dextran beeinträchtigt in erster Linie die primäre Blutstillung , eine Wirkung, die dem Pathomechanismus der zugrundeliegenden Störung der von-Willebrand Krankheit entspricht. Es findet demnach eine direkte Beeinflussung des Faktors VIII (AHF) statt, die nicht allein auf die Hämodilution zurückzuführen ist. Bisher wurde der Einfluß von Dextran auf die Blutstillung allein an chirurgischen Patienten

untersucht. Hier gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Von 4 klinischen Studien zu diesen Fragen beschreibt eine eine signifikante Zunahme von Blutungskomplikationen bei allgemein chirurgischen Patienten nach Dextrangabe (119). Diese Ergebnisse werden von den anderen Autoren nicht bestätigt (24).
Patienten mit angeborenen und erworbenen Blutungsanomalien sollten von der Therapie ausgeschlossen werden.
In Bezug auf die Therapie beim akuten Schlaganfall liegen derzeit keine Arbeiten vor, die sich speziell mit den Fragen zerebraler hämostatischer Folgen nach Rheomacrodes-Gabe beschäftigen.
Einhäupl (32a) beschrieb bei 2 Patienten mit primär ischämischen Hirninfarkten nach Gabe von Rheomacrodexinfusionen eine im CT sichtbare Umwandlung in sekundär hämorrhagische Infarkte. Inwiefern diese Ereignisse auf die rheologische Infusionsbehandlung zurückzuführen ist, läßt sich nicht beweisen. Größere Fallzahlen wären erforderlich, um dieser Frage nachzugehen.
Laut Bergquist (9) sind bei einer Dosierung 1,0 - 1,5 g/kg Dextran keine relevanten Blutungskomplikationen zu erwarten.

8.5. EINFLUSS AUF LABORBEFUNDE

Der Einsatz von Dextran 40 kann zu falsch positiven Blutzuckerwerten führen, wenn die Methode hohe Säurekonzentrationen verwendet, welche Dextran zu Glucose hydrolysiert.
Verfälschungen können auch bei der Glucosebestimmung mit der Orthotoluidin-Probe entstehen.
Dextran interferiert mit Gesamteiweißbestimmungen mit Biuretreagenz. Bilirubinbestimmungen mit Alkohol ergaben falsche Werte aufgrund der von Dextran hervorgerufenen Trübung.
Blutgruppenbestimmungen mit Enzymmethoden können ebenfalls verfälscht werden, weshalb eine Kreuzprobe stets vor Dextran-Infusion vorgenommen werden sollte (28).

NEBENWIRKUNG	PATHOMECHANISMUS	FOLGEN
DIAR (Dextran-induzierte anaphylaktiode	Dextran-reaktive Anti-Körper der Klasse IgG und IgM	Je nach Schweregrad leichte Hauterscheinungen bis zu Herz- u. Atemstillstand
"Dextranniere"	Osmotische Nephrose aufgrund gesteigerter Viskosität des Urins und Abnahme des Filtrationsdruckes	reversible u. irreversibles Nierenversagen bes. bei Pat. mit nephrot. Vorschäden
Kreislaufüberlastung	intravasale Volumensvermehrung	Lungenödem, Gefahr für Pat. mit Herzinsuffizienz
Hämostastestörungen	Beeinträchtigung des Gerinnungssystems	Blutungszeit verlängert (dosisabhängige erhöhte Blutungsneigung)

Tab. 9 Nebenwirkungen von Dextran 40

- Hämorrhagische Diathesen (angeboren und erworben)
- (Latente und) manifeste Herzinsuffizienz
- (Latente und) manifeste Niereninsuffizienz
- (Schock mit Verbrauchskoagulopathie)
- Intrakranielle Blutungen

Tab. 10 Kontraindikationen der Therapie mit Dextran 40

9. KONTRAINDIKATIONEN

Kontraindiziert ist die Anwendung von Dextran 40 bei allen hämorrhagischen Diathesen, bei latenter und manifester Kreislaufinsuffizienz mit erhöhtem zentralem Venendruck, und bei latenter oder manifester Niereninsuffizienz. Die Anwendung bei Anwesenheit einer koronaren Herzkrankheit ist umstritten. (Hierzu siehe Absatz über Rheomacrocex beim Herzinfarkt.)

Absolut kontraindiziert ist die Anwendung bei bekannter Dextranallergie. Hier bietet eventuell die Haptenprophylaxe eine mögliche Vorbeugung. Vorsicht ist bei Patienten mit allergischer Diathese geboten.

Der grundsätzliche Einsatz im Schock ist umstritten. In der Frühphase infolge Hypovolamie ist Dextran 40 indiziert. Ist jedoch bereits eine Verbrauchskoagulopathie eingetreten, so verschlechtert sich diese Gerinnungsstörung durch Dextran. Bei Verdacht auf Vorliegen einer Verbrauchkoagulopathie sollten andere Mittel zur Kreislaufauffüllung herangezogen werden.

Bezüglich der Rheomacrodextherapie beim Schlaganfall besteht eine absolute Kontraindikation bei intrakraniellen Blutungen. Zum einen verschlechtert sich die Blutung, weil das intrakranielle Blutvolumen und der raumfordernde Prozeß zunimmt, zum anderen kann aufgrund der Interferenz mit Gerinnungsvorgängen die Blutungsneigung nach Dextran 40-Gabe zunehmen.

Uneinheitlich ist das Vorgehen bei Hypertonien.

10. DISKUSSION

Sowohl die bisherigen Erkenntnisse über pathophysiologische Veränderungen beim akuten Schlaganfall, als auch die in vitro- und in vivo Untersuchungen mit niedermolekularen Dextranen ließen deren Wirksamkeit beim Infarktgeschehen vermuten. Dextran 40 steigert den osmotischen Effekt des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens, vermindert die Blutviskosität durch Hämodilution und verbessert die Durchblutung sowie die Mikrozirkulation.
Diese durchblutungsfördernden sowie das Hirnödem vermindernden Wirkungen scheinen jedoch in der klinischen Situation zu spät zu kommen.
Eine weitere Überlegung aufgrund von besprochenen in vivo und in vitro Untersuchungen besteht darin, daß aufgrund der unterschiedlichen Molekulargewichtsverteilung der Dextranmoleküle die niedermolekularen Dextrane schon nach maximal zwei Stunden ausgeschieden werden. Nur diese besitzen jedoch die rheologisch gewünschten Eigenschaften. Die höhermolekularen Anteile kumulieren und wirken mit zunehmender Dauer der Infusionsbehandlung den positiven rheologischen Auswirkungen entgegen.
Die tierexperimentellen Versuche und die experimentellen Untersuchungen an Patienten von Gottstein und Held (95), die eine Steigerung der Hirndurchblutung, speziell in ischämischen Bezirken, nach Rheomacrodexgabe nachweisen, waren vielversprechend, so daß es naheliegend war, Dextran 40 in die Therapie von Patienten mit akutem Schlaganfall einzuführen.
Die Übertragung dieser Ergebnisse auf die klinische Situation kann jedoch nur mit großem Vorbehalt geschehen. Die Ausgangssituationen sind in jedem Fall sehr unterschiedlich.
In den Tierversuchen erfolgt ein plötzlicher Verschluß eines Hirngefäßes mit meist gesunden, d.h. nicht arteriosklero-

tisch veränderten Grundvoraussetzungen der zerebralen Gefäße. Die Infusion einer niedermolekularen Dextran-Lösung erfolgt sofort nach Ligatur des Gefäßes. Gottstein und Held (95) gehen von Verhältnissen bei Patienten mit Kopfschmerzen und Schwindelerscheinungen, bei Vorhandensein oder Fehlen von Symptomen einer Arteriosklerose aus und maßen dort den Effekt von Rheomacrodex auf die Hirndurchblutung. Auch Heiss (63) bezieht seine Ergebnisse auf Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen, ohne diesen Begriff zu konkretisieren. Eine Steigerung der globalen zerebralen Durchblutung (CBF - cortical blood flow) wird nicht unbedingt von einer Durchblutungszunahme in kleinen ischämischen Gebieten begleitet. Von den vasolatorischen Substanzen z.B. ist bekannt, daß eine Umverteilung des zerebralen Blutangebotes zuungusten kleinerer Gebiete stattfindet, d.h. zum sog. "steal effect" führt.
Dieser Effekt ist bei der Behandlung mit Rheomacrodex bisher nicht beschrieben worden.
Jedoch kann allein die Zunahme der regionalen zerebralen Durchblutung (rCBF) ausschlaggebend sein in der Beurteilung einer Substanz in der Therapie des akuten Schlaganfalls. Allein Lin (82) und Heiss (63) beschreiben eine Zunahme der Perfusion speziell in ischämischen Regionen.
Bisher liegt keine klinische Studie vor, die eindeutig die Wirksamkeit der beschrieben Therapie beweist, was nicht heißen kann, daß dadurch die Unwirksamkeit bewiesen wäre. Der Beweis der Nullhypothese bereitet sicherlich ebensoviele methodische und klinische Schwierigkeiten wie der Beweis einer Wirksamkeit. Die Ergebnisse der klinischen Studien sind von verschiedenen Autoren kontrovers diskutiert und interpretiert worden. Sie gehen mit sehr unterschiedlichen Kriterien an die Untersuchungen heran und kommen somit zu teils stark divergierenden Beurteilungen.

Die Ergebnisse der bisher publizierten Studien lassen sich noch einmal kurz zusammenfassen:

Die Arbeiten von Spudis (120) und Kaste (77) konnten eine Wirksamkeit von Dextran 40 beim akuten Schlaganfall nicht nachweisen. Die Patientenzahlen sind jedoch klein und lassen eine Beurteilung nur unter größten Vorbehalten zu.

In der Studie von Gilroy (42) zeigte die Dextran 40-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine niedrigere Mortalität und eine Besserung der Gedächtnisleistung und des Reflexstatus. Der Beobachtungszeitraum betrug nur 10 Tage, so daß die Gültigkeit der Ergebnisse stark eingeschränkt werden muß, da spätere Todesfälle und Verschlechterungen nicht berücksichtigt werden konnten.

Matthews et al. (87) stellten eine Abnahme der Mortalität in der aktiv therapierten Gruppe fest; diese Abnahme ging aber mit einer Zunahme schwerster Defektsyndrome einher. In der Nachuntersuchung nach 6 Monaten waren zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

Grundsätzlich kann man zu den randomisierten Studien feststellen, daß ihre Fallzahlen zu klein sind, um den statistischen Nachweis der Wirksamkeit von Rheomacrodex in der Behandlung des akuten Insultes zu führen.

Es gilt das Gleiche für die Arbeiten, die keinen Erfolg der Therapie nachweisen konnten, im Gegenteil ein schlechteres Ergebnis für die Therapiegruppe mit Rheomacrodex im Vergleich zu Glucose beschreiben. Auch diese Fallzahlen sind viel zu klein, um sagen zu können, daß die Therapie nicht wirkt. Um die Nullhypothese zu formulieren, sind große Fallzahlen nötig. Hier wurde der Therapie gar keine Chance gegeben.

Eine Fallzahlschätzung für eine randomisierte therapeutische Studie geht von folgenden zunehmenden Größen aus:

1. Häufigkeit des Zielereignisses, z.B. Mortalität in der Kontrollgruppe

2. Größe des nachzuweisenden Therapieeffektes (z.B. Reduktion der Mortalität auf die Hälfte)
3. Irrtumswahrscheinlichkeit, falls sich eine Wirksamkeit in den Ereignissen abzeichnet und eine Wirksamkeit angenommen wird, entspricht dem Fehler I. Art der statistischen Hypothesentheorie (die Nullhypothese wird zu Unrecht verworfen, die Annahme ist falsch-positiv) z.B. 0,05
4. Irrtumswahrscheinlichkeit, falls keine signifikante Wirksamkeit der Therapie beobachtet wird. Dies entspricht dem Fehler II. Art (die Nullhypothese wird zu Unrecht aufrechterhalten, d.h. die Annahme ist falsch-negativ).
   = 0,10.

Zur Abschätzung der benötigten Fallzahlen wurde eine Tabelle von Simon aus "Design and Conduct of clinical Trial" zu Hilfe genommen (117).
Nimmt man zwei der besprochenen Arbeiten, die einen positiven Effekt auf die Mortalitätsabnahme nach Rheomacrodextherapie annahmen und setzt die Mortalitätsrate in % der Kontrollgruppe gegenüber den Rheomacrodexgruppen in die Tabelle ein, so ergaben sich folgende Fallzahlbeispiele:

	Mortalität Kontrollgruppe (%)	Mortalität Rheomacrodexgruppe (%)	Benötigte Fallzahl pro Gruppe
Gilroy	15	4	1250
Matthews	54	19	134

Tab. 11 Benötigte Fallzahlen (aus Simon (117))

Diese beiden Arbeiten gingen jedoch von Fallzahlen von 46-54 Patienten pro Gruppe aus.
Die einzige größere Studie ist retrospektiv mit so vielen Ungleichheiten zwischen Kontroll- und Therapiegruppe, daß sie aus diesen und anderen Gründen nur mit großem Vorbehalt

in diese Diskussion einbezogen werden kann.
Diese Studie wird in der deutschen Literatur von den vorhandenen Studien am häufigsten herangezogen, wenn es darum geht, die Wirksamkeit der Rheomacrodexbehandlung zu belegen. Diese Tatsache erscheint äußerst fragwürdig, wenn man noch einmal einige Beurteilungskriterien herannimmt (siehe Tab. 7).
Die Kontrollgruppe wurde zum einen mit Vasodilatantien behandelt. Die Patienten der Kontrollgruppe stammten aus den Jahren 1968-1970, die der Rheomacrodexgruppe aus den Jahren 1971-1973. Die Patienten der Rheomacrodexgruppe erhielt zusätzlich andere osmotisch wirksame Medikamente. Neben den zahlreichen methodischen Fehlern der Studie kommt in der Beurteilung erschwerend hinzu, daß wichtige Angaben fehlen. So ist nicht besprochen, zu welchem Zeitpunkt die Behandlung einsetzte, wie lange sie fortgesetzt wurde, wie lange die Beobachtungszeit betrug. Die Art und Schwere des Infarktes, die Kriterien der neurologischen Besserung, sowie Ausschlußkriterien von Probanden werden nicht genannt.
Ein Problem aller Studien besteht darin, daß auf das Vorhandensein von Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes, Adipositas, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Herzinsuffizienz, Blutungsanomalien mit Verminderung der Fließeigenschaften nicht oder nur am Rande eingegangen wird, obwohl diese Grund- und/oder Begleiterkrankungen die Prognose stark mit beeinflussen.
Es wird in den Arbeiten nicht oder nur unvollständig nach Art und Schwere der zerebralen Ausgangssymptomatik unterschieden. Noch weniger gehen diese prognostisch außerordentlich wichtigen Fragen in die Beurteilungen der einzelnen Ergebnisse ein. Prognostisch wichtige Kriterien für die Mortalität wären z.B. die Frage nach Vorhandensein einer Bewußtseinstrübung, einer Hemiplegie, einer "deviation conjugee", oder das Vorhandensein von Gesichtsfeldausfällen (95), um nur einige zu nennen.

Es zeigt sich, daß die besprochenen Studien methodisch unterschiedlich gestaltet sind, daß häufig entscheidende Beurteilungskriterien fehlen und daß ein statistisch signifikanter Beweis der Wirksamkeit nirgends erbracht werden konnte.

Die routinemäßige Anwendung von Rheomacrodex in der Therapie des akuten Insultes, sofern sie mit Mitte der sechziger Jahre im deutschsprachigen Raum geläufig ist, muß nach Durchsicht der Literatur infrage gestellt werden. Auch angesichts der sich häufenden Berichte über schwere anaphylaktische Zwischenfälle ist der Indikationsbereich sehr eng zu fassen. Kurzfristig scheint eine Haptenprophylaxe bei Gabe von Dextran 40 im Sinne der Arzneimittelsicherheit in jedem Fall ratsam zu sein.

Eine weitere Einschränkung des Anwendungsbereiches ergibt sich aus den zahlreichen Kontraindikationen, wie Blutungsgefahr, latente und manifeste Herzinsuffizienz, hämorrhagische Diathesen sowie Schock mit Verbrauchskoagulopathie. Diese Begriffe sind größtenteils sehr vage. So bleibt es letztendlich dem Therapeuten überlassen, welchem Patienten mit Herz- und/oder Niereninsuffizienz diese Therapie zuzumuten ist.

Eine schwere Entscheidung stellt in diesem Zusammenhang die Frage nach Ausschluß einer intrazerebralen Blutung dar. Die sicherste Diagnosestellung der intrazerebralen Blutung geschieht mittels Computertomographie . Die Liquoruntersuchung allein reicht nicht immer aus, um eine intrazerebrale Blutung auszuschließen, d.h. bei 15% - 25% der Patienten mit intrazerebralen Blutung findet man, zumindest im frühen Stadium, keinen blutigen Liquor.

Eine sichere Differenzierung zwischen einer intrazerebralen Blutung und einer zerebralen Ischämie durch die Lumbalpunktion ist erst möglich, wenn die Blutung bereits in das Ventrikelsystem eingebrochen ist. Vor Einbruch in die Subarachnoidalräume ist der Liquor jedoch klar oder nur mit

Spuren von Erythrozyten durchsetzt. Bei Hirndrucksymptomen die sowohl bei einer intrazerebralen Blutung als auch durch das Hirnödem bei einer Mangeldurchblutung vorhanden sein können, ist eine Lumbalpunktion stets wegen der Einklemmungsgefahr abzuwägen.
Hieraus geht hervor, daß diese Untersuchung, welche nach wie vor an vielen Kliniken als Hauptkriterium gilt, für die Differentialdiagnose wenig aussagekräftig ist.
Die Computertomographie ist somit das einzige diagnostische Verfahren, welches mit angemessener Sicherheit intrazerebrale Blutung ausschließen kann.
Es gibt bisher keine veröffentlichte Statistik über die Häufigkeit von intazerebralen Blutungen unter der Therapie mit Rheomacrodex.
Die Folge aus dem oben Beschriebenen müßte lauten, daß Rheomacrodex überhaupt nur nach CT-Abklärung bei Patienten mit Schlaganfall angewendet werden dürfte.
Im angloamerikanischen Raum ist der Trend dieser Therapie derzeit rückläufig. Eine neuere Arbeit über therapeutische Möglichkeiten bei zerebrovaskulären Erkrankungen, die Byer und Easton (22) veröffentlichten, erwähnte die Therapie mit Dextran 40 nur am Rande und lehnt sie aufgrund der nicht bewiesenen Wirksamkeit und der damit verbundenen Risiken ab. Die alternativ vorgeschlagenen Therapien wurden hier nur erwähnt, da sie den Rahmen der Arbeit sprengen würden.
In der Therapie des akuten Schlaganfalls kann von einer Substanz nicht erwartet werden, daß durch Infarkt zugrunde gegangenes Gewebe wieder funktionstüchtig wird. Rheologisch wirksame Substanzen wie Dextran 40 können allenfalls Sekundärschäden wie perifokales Ödem, Appositionsthromben etc., die zu einer weiteren Gewebszerstörung führen können, verhindern.
Weitere Komplikationen aufgrund der Immobilisierung wie Thromboembolien können verhindert werden, da die Wirksamkeit von Dextran 40 in der Thromboembolieprophylaxe nach Durch-

sicht der Literatur als bewiesen angesehen werden kann. Hier gibt es aber Substanzen, die ebenso wirksam, wenn nicht wirksamer sind, gleichzeitig aber mit weniger Risiken belastet sind (21). Bezüglich der prophylaktischen Wirksamkeit bei zerebrovaskulären Geschehen liegen derzeit keine kontrollierten Studien vor, obwohl anzunehmen ist, daß Dextran 40 aufgrund seiner rheologischen Eigenschaften in der Lage ist, Reinfarkte zu verhindern und die Hirndurchblutung allgemein zu verbessern.

Die erfreulichen Ergebnisse mit der Haptenprophylaxe (Dextran 1, Promit ^{R}) zur Verhinderung der dextraninduzierten anaphylaktoiden Reaktion (DIAR) sollten Anlaß geben, bei jeder Anwendung von Dextran 40 eine Vorinjektion mit Dextran 1 (Haptenhemmer) vorzunehmen.

Eine aussagekräftige klinische Studie zu diesen Fragen müßte u.a. folgende Kriterien erfüllen:

Die Studie müßte randomisiert und prospektiv sein. Klare Zielkriterien müssen von Anfang an formuliert werden. Große Probandenzahlen sind erforderlich. Eine Festlegung auf eine etwa gleich schwere Symptomatik, die möglichst objektivierbare Kriterien anlegt, wäre nötig.

Die Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Alter und Geschlecht der Patienten sind zu berücksichtigen. Die Therapien müssen gleich sein, ebenso Beginn und Dauer der Behandlung. Standardisierte Untersuchungen der Patienten müssen bei Aufnahme, während der Therapie, unmittelbar nach deren Beendigung, nach 1 Woche, 3 Wochen, 6 Monaten und 2 Jahren durchgeführt werden. Hierzu zählen Blut- und Gerinnungswerte, Nierenuntersuchungen sowie CT-Kontrollen. Die Angaben der Todesursachen, eventuell mit Obduktionsbefund wären ebenfalls von großer Bedeutung.

11. ZUSAMMENFASSUNG

Aus der Literaturübersicht ergibt sich, daß trotz zahlreicher theoretischer Überlegungen und experimenteller Ergebnisse, die eine Zunahme der Gehirndurchblutung feststellten, es bislang keine kontrollierte klinische Studie gibt, die einen eindeutigen Wirkungsnachweis der Rheomacrodextherapie beim Schlaganfall erbringen konnte. Möglicherweise jedoch wurden Folgeschäden verringert. Es bleibt zu fragen, ob für diesen Zweck nicht Mittel zur Verfügung stehen, deren Wirkung bewiesen, deren Gabe jedoch mit weniger Risiken belastet ist.

LITERATURVERZEICHNIS

1 Ahnefeld, F. W., Gruber, U. F., Lutz H., Messmer, K., Peter, K.: Dextrane für dehydrierte Soldaten gefährlich? Münch. med. Wschr. 121, Nr. 14:465-467, 1979.

2 Ahnefeld, F. W., Fischer, F., Frey, R. Kilian, J., Schöning, B.: Der Infusionszwischenfall nach künstlichen Plasmasubstituten im Meldekollektiv der Arzneimittelkommission. Anaestesist 28: 207-220,1979.

3 Ames, A., Wright, R., Kowada, M. Cerbral ischemia II. The no-reflow phenomenon. Am. J. Pathol Vol 52, 1968:

4 Artuson, G, Wallenius, G., Granath, K., Thore'n, L. The renal clearance of dextran of different molecular sizes in normal humans. Scand. J. clin. Lab. Invest. 16:81-86, 1964

5 Atik, M.: The use of dextrans in surgery: A current evaluation. Surgery 65:584-562, 1969

6 Bach, H.G., Graeff, H.: Klinische Daten zur Wirksamkeit des niedermolekularen Dextrans. Geburtshilfe u. Frauenheilkunde. 24:506-517, 1964

7 Beer, W.E., Loebl, W.: Ulceration of leg of 40 years duration treated with Rheomacrodex. Symposium on Rheomacrodex. London 24. Nov, 1964. Pharmacia Int. Uppsala, 1964

8 Bergmann, H.: Wirkungen und Nebenwirkungen kolloidhaltiger Infusionslösungen. Beiträge zur Infusionstherapie und klinischen Ernährung.:43-50, 1981

9 Bergqvist, D.: Dextran and Hemostasis. A rewiew. Acta Chir Scand 148:633-640, 1982

10 Berman, H.J.: Platelet agglutinability as a factor in hemostasis. Bibl. anat. 4; 736-743, 1964

11 Blomberg, B.S.: Genetics of the antibody response to dextrans in mice. Science 177:178-180, 1972

12 Bloom, W.L.: Harmer, D.S., Bryant, M.F., Brewer, S.S.: Coating of vascular surfaces and cells. A new concept in prevention of intravascular thrombosis. Proc. Soc.exp. Biol. 115, 1964

13 Böhme, H.: New aspect of the therapeutic influence of sludging in internal diseases and some critical remarks concerning the effectiveness of Low-molecular -Weight Dextran. 7th Europ. Conf. Microcirculation, Bibl. anat., Part II: 345-350, 1973

14 Borchgrevink, C.F., Engel, E.: Low molecular weight dextran in acute myocardial infarction. Brit. Med. J.: 1235- 1238, 1966

15 Borgström, S., Gelin, L.E., Zederfeldt, B.: The formation of vein thrombi following tissue injury. Acta. chir. scand. suppl. 247:1-36, 1959

16 Boschenstein, F.K., Reilly, J.A., Yahr, M.D., Corell, J.W.: Effect of low Molecular weight dextran on cortical blood flow. Neurol. Vol. 14; 288-293,March 1966

17 Branston, N.M., Symon, L.: Relationship between the cortical evoked potential and lokal cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon. Exp. Neurol. 45, 1974

18 Bronge, A.S., Dahlgren, B., Lindquist,: Prophylaxis against thrombosis in femoral neck fractures - a comparison between dextran 70 and dicoumarol. Acta Chir. scand.137, 1971

19 Brooks, D.E., Seaman, G.V.F.: Some effects of dextran on human erythrocyte interactions. Bibl. anat. No. 11:172-280, 1973

20 Buonanno, F., Toole, J.F.: Management of patients with established cerebral infarction. Stroke 12:7-16, 1981

21 Buttermann, G., Theisinger, W., Weidenbach, A., Hartung, R., Quantitative Bewertung der postoperativen Thromboembolieprophylaxe. Med. Klin. 72 Nr. 1624-1638, 1977

22 Byer, J.A., Easton, D.: Therapy of ischemic cerbrovascular disease. Ann. of int. Med. 93:742-756 1980

23 Bygdeman, S., Eliassom, R.: Effect of dextrans on Platelet adhesiveness and aggregation. Scand. J. Lab. Invest. 20:17-23, 1967

24 Carbone, J.V., Furth, F.W., Scott, R.: A hemostatic defect associated with dextran infusion. Proc. Suc. Exp. Biol. Med. 85:101, 1954

25 Chievitz, E., Thiede, T., Complications and causes of death in polycythaemia vera. Acta med. scand. 172:513-523, 1962

26 Crowell, R.M., Olsson, Y.: Improved microvascular filling after focal cerebral ischemia in the monkey. Neurol. 22:500-504, May 1972

27 Cyrus, A.E., Close, A.St., Foster, L.L., Brown, D.H.: Effekt of low molecular weight dextran on infarction after experimental occlusion of the middle cerebral artery. Surg. Vol. 52, No.1:25-31, 1962

28 Data, J.L., Nies, A.S.: Dextran 40. Annals of int. Med. 81:500-504, 1974

29 Dhall, D.P., Harper, D.R., Mackenzie, F.N.: Aggregation of human platelets by dextrans. Nature 210, 1966

30 Dintenfass, L., Thixotropy of blood and proneness to thrombus formation. Circ. Res. 11:233-239, 1962

31 Ditzel, J., Bang, H.O., Thorsen, N.: The Effect of dextran 40 on Hemorheological factors during the course of Acute myocardial infarction. Bibl. anat. No. 10:132-136, 1966

32 Edwards, A.M., Holland, A.: Prevention of dextran-induced anaphylactoid reactions by hapten inhibition. Lancet, June 14:1307, 1980

32a Einhäupl, K., persönliche Mitteilungen, 1983

33 Eisenberg, S.: The Effect of low Molecular weight dextran on the viscosity and suspension characteristics of blood. The Am. J. of the Med. Sciences. Vol. 257:336-343, 1969

34 Engeset, J., Stalker, A.L.: Effects of dextran 40 on erythrocyte aggregation. Lancet, May 21, 1966

35 Ettinger, M.G.: Coagulation studies in cerebrovascular disease I. Hypercoagulabilty. Neurol. 14:907,1964

36 Evarts, C.M., Feil, E.I.: Thromboembolism after elective surgery of the hip. Detection, natural history, prophylaxis and results with low molecular weight Dextran. Orth. Clin. N. Amer. 2:167, 1971

37 Fawer, R., Justafre, J.C., Berger, J.P.: Intravenous glycerol in cerebral infarction: A controlled 4 month-trial. Stroke 9 , 1978

38 Flatau, E., Fatal anphylactoid reaction after dextran 40 administration. JAMA. Mar. 14, 1980

39 Garzon, A.A., Fink, L.H., Shaftan, G.W., Karlson, K.E.: Blood loss associated with administration of low molecular weight dextran. J. thorac. cardiovasc. surg. 48: 873, 1964

40 Gelin, L.E.: The significance of intravascular aggregation following injury. Bull. soc. int. Chir. 18:4-19, 1959

41 Gelin, L.E., Ingelman, B.: Rheomacrodex - a new dextran solution for rheological treatment of impaired capillary flow. Acta chir. scand. 122: 294-302, 1961

42 Gelin, L.E.: Low molecular weight dextran. Symp. at the Royal Soc. of Med., London 1. Feb. 1963: 8-44. Hrsg. Pharmacia, Uppsala Schweden.

43 Gilroy, J., Barnhart, M.I., Meyer, J.S.: Treatment of acute stroke with dextran 40. JAMA, Vol. 210, No. 2:293-298, 1969

44 Gollup, S.,Schaefer, C., Squitieri, A.:
The bleeding tendency associated with plasma expanders. Surg. gyn. obstet. 124: 1203, 1967.

45 Gottstein, U., Held, K.: Effekt der Hämodilution nach i.v. Infusion von niedermolekularen Dextranen auf die Hirnzirkulation des Menschen. Deut. Med. Wschr. Nr. 11: 522-526. 14.März , 1969

46 Gottstein, U.: Behandlung der zerebralen Mangeldurchblutung. Eine kritische Übersicht. Internist 15: 575-587, 1974

47 Gottstein, U.: Zur Pathogenese der Hirnischämie, unter besonderer Berücksichtigung der Risikofaktoren. Internist 17:1, 1976

48 Gottstein, U., Sedlmeyer, I., Heuss, A.: Behandlung der akuten zerebralen Mangeldurchblutung mit niedermolekularem Dextran. Deut. Med. Wschr. Nr. 7, Jahrgang 101:223-227, 1976.

49 Gottstein, U.: Cerebral blood flow, CM RO_2 and CMR of glucose in patients with hypo- and hyperchronic anemia and polythaemia. The effect of haemodilution on CBF, CMR and haemotocrit. Cer. Vasc. Dis. 2. Excerpta med. : 225-229, 1979.

49a Gottstein, U.: Hämodilutionstherapie arterieller Durchblutungsstörungen. Therapiewoche 29 (44):7400-7408, 1979.

50 Gottstein, U.: Der akute zerebrale Insult: Differentialdiagnose und therapeutischer Probleme. Internist 21: 252-259, 1980.

51 Gottstein, U.: Einfluß der induzierten Blutverdünnung auf den Hirnkreislauf; Verhandl. der deutsch. Gesellschaft für inn. Med. 87. Bd., Bergmann Verlag: 1341-1348, 1981.

52 Gottstein, U.: Pharmakotherapie Zerebraler Durchblutungsstörungen. Psych. Sonderdruck Heft 7, 1979.

53 Grönwall, A.: Biological Effects of Dextrans. Acta. Acad. Reg. Scient. Upsaliensis. 12: 24-42, 1969.

54 Grönwall, A., Ingelmann, B.: Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei parentaler Zufuhr II. Acta Physiol. Scand. 9: 1-27, 1945.

55 Grotta, I., Ackerman, R., Correia, J., Fallick, G.: Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. Stroke, Vol. 13, No. 3: 296-301, 1982.

56 Gruber, U.F.: Blutersatz, Springer Verl., 1968.

57 Halmagyi, M.: Infusion von Volumenersatzmitteln. In Frey, Hügin, Mayrhofer. Lehrbuch der Anästhesieologie und Wiederbelebung, 2. Aufl.: 411-417 . Springer Verlag, Berlin/Herderberg/New York, 1971.

58 Halmagyi, M.: Zur Verweildauer kolloid-osmotischer Infusionen. Dev. in biol. Stand: 48: 51-67, 1981.

59 Hardin, C., Hendren, T.H., Faris, A.A.:

Arch. Neurol. 5: 473-476, 1963.

60 Harke, H., Thoenis, R., Margraf, I., Momsen, W.: Der Einfluß verschiedener Plasmaersatzmittel auf Gerinnungssystem und Thrombozytenfunktion während und nach operativen Eingriffen. Anaesthesist 25: 366-367, 1976.

61 Hedin, H., Richter, W., Messmer, K., Renk, H.: Incidence, pathomechanism and prevention of dextran-induced anaphylactoid/Anaphylactic reactions in man. Dev. Biol. Stand. 48: 179-189, 1981.

62 Heidrich, H., Wachta, Th.: Blutviskosität unter intravenöser Langzeitinfusion von niedermolekularem Dextran (Rheomacrdodex R) Dt. med. Wschr. 103: 293, 1978.

63 Heiss, W.-D., Prosenz, P., Tschabitscher, H., Lasek, C.: Effect of low molecular dextran on total cerebral blood flow within ischamic brain lesions. Cerebral blood flow and intracranial pressure. Europ. Neurol. 8: 129-133, 1973.

64 Heiss, W.-D., Hayakawa, T., Waltz, A.G.: Cortical neuronal function during ischemia. Arch. neurol. 38: 813-820, 1976.

65 Heiss, W.-D.: Therapeutische Beeinflussung der Blutviskosität beim Schlaganfall. Beitr. zur Infusionsther. 8: 54, 1981.

66 Herrschaft, H.: Therapie der zerebralen Mangeldurchblutung. Nervenarzt 47: 639-650, 1976.

67 Herrschaft, H.: Der gegenwärtige Stand der Diagnostik und Therapie der akuten zerebralen Durchblutungsstörungen. Therapiewoche 21, 15 (1202): 1-39, 1971.

68 Heyes, L.: Influence of low molecular weight dextran in rabbits. Anaesthesist 29: 379-84, 1980.

69 Hint, H.: Pharmakology of Dextran. Symposium on shock. Dublin, 25 th March: .p.42-55, 1966.

70 Hossmann, V.: Coagulation disturbances in cerebrovascular disorders. Brain and heart infarct: 81, 1973.

71 Hossmann, V., Heiss, W.-D., Bewermeyer, H.: Therapie des akuten ischämischen Insultes durch rheologisch wirksame Substanzen. Gemeins. Arb. Tg. Dt. Ges. f. Neurol., Ges. Öster. Nervenärzte u. Psychiater, Wien, 3.-6.10.1979.

72 Huttunen, H.J., Mattila, M.A.K., Hakalehto, J.: Prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. Ann. chir. Gyn. Fenn. 60: 119, 1971.

73 Jan, K.-M., Chien, S.: Die Rolle der elektrostatischen Abstoßungskräfte bei Wechselwirkungen von Erythrozyten. Bibli. anat. Part I., Nr. 11: 281-288, 1973.

74 Jansen, H.: Prevention of venous thrombosis. Lancet 1, 1970.

75 Kannel, W.B., Gordon, T., Wolf, P.A., McNamara, P.: Haemoglobin and the risk of cerebral infarction. The Framingham study. Stroke 3: 409-420, 1972.

76 Karlson, K.E., Garzon, A.A., Shaftan, G.W., Chu, C.J.: Increased blood loss associated with administration of certain plasma expanders, Dextran 75, Dextran 40 and hydroxyethyl starch. Surg. 62: 670 1967.

77 Kaste, M., Fogelholm, R., Waltimo, O.: Combined dexamethasone and low-molecular weight dextran in acute brain infarction: double-blind study. Brit. Med. J. 2: 1409-1410, 1976.

78 Laha, R.K., Israeli, J., Dujovny, M., Barrinucvo, P.J., Hellstrom, H.R.: Low molecular weight dextran in experimental embolectomy. Stroke, Vol. 11, No. 1: 59-63, 1980.

79 Langsjoen, H., Fakoner, H.S., Sanchez, S.A., Lynch, D.J.: Observations in treatment of acute myocardial infarction with low molecular weight dextran. Angiology 14: 465-469, 1963.

80 Laubenthal, H., Peter, K., Seemann, C., Richter, W., Meßmer, K.: Anaphylactoide Reaktionen nach Dextran. Vorläufige Ergebnisse einer multizentrischen Studie zur klinischen Haptenhemmung. Beitr. zur Infusionsther. Heft 8 , 1981.

81 Lewis, J.H., Suta, L.F., Bayer, W.L., Takaori, M.: Severe hemodilution with hydroxyethyl starch and dextran. Effects on plasma proteins, coagulation factors and platelet adhesiveness. Arch. surg. 93: 941 , 1966.

82 Lin, S.-R., O'Connor, M.J., King, A., Harnish, P., Fisher, H.W.: Effect of dextran on cerebral function and blood flow after cardiac arrest. An experimental study on the dog. Stroke Vol. 10, No. 1: 13-20, 1979.

83 Linden, L.: Myocardial infarction treated with low molecular weight dextran. Lancet, Oct.3: 759, 1964

84 Long D.M.Jr., Sanchez, L., Varco, R.L.: Use of low molecular weight dextran and serum albumin as plasma-expanders in extracorporal circulation. Surg. 50: 12-28, 1961.

85 Lundsgaard-Hansen, P.: Blutersatzmittel: 896-911. In Nebenwirkungen von Kuemmerle/Goossens, 2. Aufl.

86 Mailloux L.,Swartz, C., Capizzi, R., Kim, K.: Acute renal failure after administration of low molecular weight dextran. N. Engl. I. Med. 277: 1113-1115, 1967.

87 Matthews, W.B., Oxbury, J.M., Grainger, K.M.R., Greenhall, R.C.D.: A blind controlled trial of dextran 40 in the treatment of ischemic stroke. Brain 99: 193-206, 1976.

88 Meßmer, K., Ljungstrom, K.G., Gruber, U.F., Richter, K., Hedin, H.: Prevention of dextran-induced anaphylactoid reactions by hapten inhibition. Lancet 1: 975, 1980.

89 Meßmer, K., Seemann, C., Hedin, H., Richter, W., Peter K.: Anaphylactoide Reaktionen nach Dextran: II Tierexperimentelle und klinische Ergebnisse der Prophylaxe durch Hapten-Hemmnung. Allergologie 3: 59, 1980.

90 Meßmer, K., Sunder-Plassmann, L.: Hemodilution. Prog. Surg. 13: 208 , 1974.

91 Meßmer, K., Sunder-Plassmann, L.: The antithrombotic effect of dextran and its clinical application for hemodilution. 61-74.Biblioth. Haemat. Vol. 41, 1975

92 Morgan, T.O., Little, J.M., Evans, W.A.: Renal failure associated with low molecular weight dextran infusion. Br. Med. J. 2: 737-739, 1966.

93 Morrison, A.B.: The effect of dextran on serum proteins and serum cholesterol. Quart. J. Exp. Physiol. 41: 51-57, 1956.

94 Norris, J.W., Hachinski, V.C.: Intensive care management of stroke patients. Stroke 7: 573, 1976.

95 Nützlinger, S.: Mortalität im Akuten Stadium des Schlaganfalls und die Bedeutung einiger neurologischer Symptome für die Überlebenswahrscheinlichkeit. Eine Zusammenstellung der neuesten Literatur. Dissertation der LMU-München, 1980.

96 Ott, E., Lechner, H., Aranibar, A.: Impairment of rheologic conditions and cerebral blood flow in patients with cerebral vascular disease. In: Cer. Vasc. Dis. 2, Excerpta med:216, 1979.

97 Oxbury, J.M., Greenhall, R.D.C., Grainінger, K.M.R.: Predicting the outcome of stroke: acute stage after cerebral infarction. Brit. Med. J. 3: 125-127, 1975.

98 Pataky, J., Szikulay, L., Sajtos, L., Torza, L., Perneczky, M.: Klinische Beobachtungen bei Atherosklerose im Zusammenhang mit der Verabreichung von Dextran. Zschr. inn. Med. 16: 854-57, 1961.

99 Pilgeram, L.O.: Abnormalities in clotting and thrombolysis as a risk factor for stroke. Thrombos. Diathes. haemorrh. 31: 245, 1974.

100 Renney, J.T., Kakkar, V.V., Nicolaides, A.N.: The prevention of postoperative deep vein thrombosis, comparing dextran 70 and intensive physiotherapy. Brit. J. surg. 57: 388, 1970.

101 Richter, W., Seemann, C., Hedin, H.: Dextranunverträglichkeit. Med. Welt, Bd. 31, Heft 10: 365-369, 1980.

102 Richter, W., Hedin, H., Meßmer, K.: Is hapten-inhibition effective in the infusion of dextran solutions? Anaesthesist. Aug. 1980: 444-445, 1980.

103 Richter, W., Hedin, H., Kraft, D.: Immunologie des Pathomechanismus und der Haptenprophylaxe. Beitr. zur Infus.ther. 8, 1981.

103a Rieger, H.: Induzierte Blutverdünnung als neues Konzept in der Therapie peripherer Durchblutungsstörungen. Internist 23: 375, 1982.

104 Ring, J., Meßmer, K.: Infusionstherapie mit kolloidalen Volumenersatzmitteln. Anaesthesist 26: 279-287, 1977.

105 Ring, J.: Anaphylactoide Reaktionen nach Infusion natürlicher und künstlicher Kolloide. Anaesthesiologie u. Intensivmedizin. 111: 1 , 1978.

106 Rockoff, M.A., Marshall, L.F., Shapiro, H.M.: High dose barbiturate therapy in humans. A clinical review of 60 patients. Ann. neurol. 6: 194-199, 1979.

107 Rosenfeld, E.L., Sarenko, A.S.: Metabolism in vivo of clinical dextran. Clin. Chem. Acta. 10: 223-228, 1964

108 Rothman, S., Adelson, E., Schwebel, A., Langdell, R.D.: Adsorption of carbon 14 dextran to human blood platelets and red blood cells in vitro. Vox. sang. 2: 104, 1957.

109 Safar, P.: Amelioration of post-ischemic brain damage with barbiturates. Stroke 11: 565-568, 1980.

110 Salzmann, E.W., Harris, W.H., De Sanctis, R.W.: Reduction in Venous Thromboembolism by Agents Affecting Platelet Function. N. Eng. J. Med. 284, No. 23: 1287-1292, 1971.

111 Scheid, W.: Lehrbuch der Neurologie. Georg Thieme Verlag, 1980.

112 Schmid-Schönbein, H., Teitel, P., Volger, E.: Effekt des Hämatokrits und der aggregierenden Makromoleküle auf Bildungsgeschwindigkeit, Scherungsresistenz und Sedimentationsverhalten von Erythrozytenaggregation. Ber. der Jahrestg. f. Mikrozirk. Aachen 8.-9.10., 1976.

113 Schmidt, K.: Einfluß der Plasmaviskositätsänderung nach Osmo- und Onkotherapie auf die Hämodynamik. Anaesthesist 19:(4) 146-152, Apr. 1970.

114 Schwarz, J.A.: Hapten-Hemmung: Verhinderung Antikörperbedingter Dextran-Nebenwirkungen durch niedermolekulares Dextran (Dextran 1) als monovalentes Hapten. Inf. Ther. Klin. Ernaehr. 7 , 1980.

115 Schwarz, J.A., Rother, U., Koch, W.: Verhinderung Antikörperbedingter Nebenwirkungen durch Hapten-Hemmung mit Dextran 1 am Hund. Anaesthesist 30: 297-303, 1981.

116 Simmons, C.F.: Acute and renal failure induced by diethylaminodextran. Kidney Int. Mar. 19, 1981.

117 Simon, R.M.: Design and Conduct fo Clinical Trials.

118 Skalkeas, G., Balas, P., Katsogiannis, A.: Continous intra-arterial infusion therapy with dextran in the treatment of ischemic conditions of the extremities. Bibl. anat. No. 10: 158-167, 1969.

119 Smith, R.C., Elton, R.A., Orr, J.D., Hart, A.J.L.: Dextran and intermittent pneumatic compression in prevention of postoperative deep vein thrombosis, multi-unit trial. Br. Med. J. 1: 952, 1978.

120 Spudis, E.V., Torredela, E., Pikula, L.: Management of completed strokes with dextran 40. A community hospital failure. Stroke, Vol. 4: 895-897, 1973.

121 Steen, P.A., Soule, E.H., Michenfelder, J.D.: Detrimental effect of prolonged hypothermia in cats and monkeys with and without regional cerebral ischemia. Stroke 10: 522-529, 1979.

122 Sunder-Plassmann, L., Kloevekorn, W.P., Messmer, K.: Blutviskosität und Hämodynamik bei Anwendung kolloidaler Volumenersatzmittel. Anaesthesist 20, Heft 5: 172-180, 1971.

123 Sundt, J.M., Waltz, A.G., Sayre,G.: Experimental cerebral infarction: Modification by treatment with hemodiluting, hemoconcentrating and dehydrating agents. J. of Neurosurg. 26: 46-56, 1967.

124 Sundt, J.M., Waltz, A.G.: Hemodilution and anticoagulation: effects on the microvasculature and microcirculation of the cerebral cortex after arterial occlusion. Neurol. 17: 230-238, 1967.

125 Swank, R.L.: Suspension stability of the blood after the injections of dextran. J. appl. Physiol. 12: 125, 1958.

126 Thomas, J.M., Silva, J.R.: Dextran 40 in the treatment of periphal vascular diseases. Arch. surg. 106: 138/141, 1973.

127 Thomas, D.J., Marshall, J., Russell, R.: Effect of haematocrit on cerebral flow in man. Lancet II: 941-943, 1977.

128 Thomas, D.J., du Boulay, G.H., Marshall, J., Pearson, T.C.: Prevention fo stroke. The viscosity factor. Cer. Vasc. dis. 2, Excerpta med.: 211-215, 1979.

129 Thoren, L.: The Dextrans-clinical data. Dev. biol.stand 48: 157-167, 1981.

130 Thorsen, G.: Use of dextrans as infusion fluids. Surg. Gyn. Obst. 109: 49-52, 1959.

131 Tohgi, H., Yamanouchi, H., Murakami, M.: Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction. Stroke 9 (4): 369-374, 1978.

132 Vinazzer, H.: Thromboseprophylaxe mit Dextran. Med. Welt. Bd. 32, Heft 30/31: 1174-1177, 1981.

133 Voigt, H.: Thromboseprophylaxe in operat. Gynäkologie und Geburtshilfe. Zentralbl. Gyn. 102: 1401-1409, 1980.

134 Warlow, C., Ogston, D., Douglaus, A.S.: Deep venous thrombosis of the legs after strokes. Part I and II. Br. Med. J. I, 1976.

135 Willison, J.R., Thomas, D.J., Du Boulay, G.H.: Effect of high haematocrit on allertness. Lancet II: 846-848, 1980.

136 Wise, G., Sutter, R., Burllholder, J.: The treatment of brain ischemia with vasopressor drugs. Stroke 3 , 1972.

137 Wood, J.H., Snyder, L.L., Simeone, F.: Failure of intravascular volume expansion without hemodilution to elevate cortical blood flow in region of experimental focal ischemia. J. Neurosurg. 56: 80-91, 1982.

138 Wood, J.H., Snyder, L.L., Simeone, F.: Cerebrovascular and cardiac responses to intravascular volume expansion following focal cerebral ischemia. Stroke 12: 130, 1981.

139 Zahler, P.: Vergleichende Untersuchung über den Einfluß der Plasmaersatzlösung Physiogel auf die Blutsenkung und die Viskosität von menschlichem Blut. Helvetica. chir. Acta Vol. 33, Fasc. 3: 348-375, 1966.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. Karl Einhäupl für die Überlassung des Themas sowie für die kritischen Auseinandersetzungen damit und für die menschlich angenehme Zusammenarbeit bedanken.

LEBENSLAUF

Am 27. Dezember 1956 wurde ich als drittes Kind der Hausfrau Elisabeth Holtz, geb. Merl, und des Verlagsleiters Günther Holtz in Berlin-Lichterfelde geboren.
Die ersten acht Jahre meines Lebens verbrachte ich in Berlin. 1965 siedelte ich mit meiner Familie nach New Canaan, Connecticut, USA, über. Hier besuchte ich die Grundschule sowie die ersten Gymnasialklassen.
1971 kehrten wir nach Berlin zurück, wo ich ab der 9. Klasse das deutsch-amerikanische Gymnasium der John F. Kennedy-Schule in Berlin-Zehlendorf besuchte. 1974 erhielt ich dort den amerikanischen Schulabschluß, 1975 das Abitur.
Ab 1976 studierte ich Humanmedizin an der LMU - München; die ärztliche Vorprüfung bestand ich 1978, die drei Teile der ärztlichen Prüfung 1979, 1982 und 1983.
Seit 1980 bin ich mit dem Arzt Dr. Albert Joas verheiratet. Zusammen haben wir den 1980 geborenen Sohn Fabian.